

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**15 mai 2003 (15.05.2003)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 03/040366 A2**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**C12N 15/11, A61K 31/713**

[FR/FR]; 47 ter, rue Hippolyte Maindron, F-75014 Paris (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
**PCT/FR02/03843**

**(74) Mandataire :** **BREESE, Pierre**; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

**(22) Date de dépôt international :**  
8 novembre 2002 (08.11.2002)

**(81) États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(84) États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(30) Données relatives à la priorité :**  
01/14549 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR  
02/04474 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :**  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS-** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

---

**(54) Title:** INHIBITOR OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR SPECIFIC REPRESSION OF A GENE

**(54) Titre :** OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE

**WO 03/040366 A2**

**(57) Abstract:** The invention concerns a double-stranded oligonucleotide characterized in that it consists of two complementary oligonucleotide sequences forming a hybrid comprising each at one of their 3' or 5' ends one to five non-matched nucleotides forming single-stranded ends overlapping from the hybrid, one of said oligonucleotide sequences being substantially complementary of a target sequence belonging to a DNA or RNA molecule to be specifically repressed. The invention also concerns the use of said oligonucleotides in pharmaceutical compositions for treating cancers.

**(57) Abrégé :** L'invention a pour objet un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant实质上 complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation desdits oligonucléotides dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement des cancers.

OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR  
UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE.

La présente invention concerne le domaine de l'investigation et du traitement génétiques de pathologies humaines, notamment les cancers ou les maladies infectieuses. Plus particulièrement, l'invention vise à offrir des moyens pour déterminer la fonction d'un gène ou d'une famille de gènes impliqués dans un processus cellulaire, et pour réprimer un gène nocif responsable d'une pathologie chez l'homme ou l'animal. L'invention se rapporte aux agents actifs pour la mise en œuvre de ces méthodes et les compositions les contenant.

On connaît dans l'art antérieur, des techniques d'oligonucléotides anti-sens permettant d'inhiber spécifiquement un gène dans les cellules de mammifères. Ces techniques sont basées sur l'introduction dans les cellules d'un court oligonucléotide d'ADN complémentaire du gène cible. Cet oligonucléotide induit la dégradation de l'ARN messager transcrit par le gène cible. Un autre mode d'action des anti-sens consiste à introduire dans la cellule un oligonucléotide d'ADN qui va former une triple hélice avec le gène cible. La formation de cette triple hélice réprime le gène soit en bloquant l'accès pour des protéines activatrices, soit dans des approches plus sophistiquées, en induisant la dégradation du gène. Aucune de ces approches ne semble s'appuyer sur un mécanisme cellulaire existant dans les cellules de mammifères, et elles se sont avérées peu efficaces. En effet, l'utilisation des anti-sens en clinique est réduite à quelques cas très rares, et il n'y a aucune utilisation possible des oligonucléotides formant triple hélice.

La méthode de l'invention est basée sur l'interférence ARN désigné aussi « RNA'inh » ou « RNAi » ou

5 encore co-suppression, qui a été mise en évidence dans les plantes. Chez les plantes, il a été observé que l'introduction d'un long ARN double brin, correspondant à un gène, induit la répression spécifique et efficace du gène ciblé. Le mécanisme de cette interférence comporte la dégradation de l'ARN double brin en courts duplex 10 d'oligonucléotides de 20 à 22 nucléotides.

10 Les Inventeurs ont maintenant montré que ce principe peut s'appliquer à des gènes de mammifères qui jouent un rôle important dans le contrôle du destin cellulaire.

15 L'approche « RNA'inh » plus généralement dénommée selon l'invention oligonucléotides inhibiteurs ou ARNi s'appuie sur un mécanisme cellulaire dont l'importance est soulignée par son grand degré de conservation puisque ce mécanisme est conservé à travers les règnes et les espèces et a été montré non seulement chez la plante, mais aussi chez le vers *Caenorhabditis Elegans* et la levure et les mammifères, homme et souris.

20 Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont montré que cette approche est beaucoup plus efficace pour réprimer spécifiquement les gènes que les techniques envisagées dans l'art antérieur. En outre, elle réunit potentiellement les avantages des anti-sens et 25 des anti-gènes. En effet, chez la plante, la co-suppression s'effectue au niveau post-transcriptionnel, sur l'ARN mature, mais aussi au niveau transcriptionnel, donc sur le gène lui-même. En effet, la répression se transmet de génération en génération et permettrait donc de réprimer un 30 gène de façon prolongée voire définitive.

35 L'invention a donc pour objet un oligonucléotide double brin pour être utilisé dans un processus d'interférence ARN (RNAi) caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant chacune à l'une de leurs

5 extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN cible que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Cet ADN ou ARN peut être de toute nature, il peut s'agir par exemple d'ARN messager ou ribosomique ou encore de préférence d'un gène.

10 Avantageusement, chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

15 Avantageusement les deux séquences oligonucléotidiques ont la même taille.

20 20 Du fait de la loi d'appariement des bases, on désignera aussi indistinctement ci-après par oligonucléotide de l'invention, l'une ou l'autre des séquences de l'oligonucléotide double brin de l'invention qui est complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN que l'on souhaite réprimer spécifiquement et qui peut donc être aussi simple ou double brin(s).

25 30 Les oligonucléotides de l'invention peuvent être de nature ribonucléotidique, désoxy ribonucléotidique ou mixte. On préfère toutefois que l'oligonucléotide complémentaire de la séquence cible, aussi désigné brin antisens, soit majoritairement de nature ribonucléotidique. Le brin sens peut être de nature ribonucléotidique désoxy ribonucléotidique ou mixte. Des exemples d'oligonucléotides de l'invention de type ARN/ARN ou ADN/ARN sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

35 En effet, les hybrides ARN/ARN sont plus stables que les hybrides ADN/ADN ou ADN/ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

On entend aussi par oligonucléotide, un polynucléotide de 2 à 100, et plus généralement de 5 à 50, nucléotides de type ribo-, désoxyribo- ou mixte.

La partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée et complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

Les oligonucléotides doubles brins de l'invention comprennent, de préférence à l'extrémité 3' de chaque brin, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride. Ces nucléotides débordant de l'hybride peuvent être ou non complémentaire de la séquence cible. Ainsi, dans une forme de réalisation particulière de l'invention, les nucléotides débordant de l'hybride sont des nucléotides quelconque par exemple des Thymines.

On peut représenter un oligonucléotide double brin de l'invention de la façon suivante, où chaque tiret correspond à un nucléotide et où chaque brin comprend à son extrémité 3' deux thymines débordant de l'hybride :

5'-----TT3'  
3' TT-----5'

La séquence des oligonucléotides de l'invention est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Bien que l'on préfère des oligonucléotides parfaitement complémentaires de la séquence cible, on entend par实质iellement complémentaire, le fait que la séquence oligonucléotidique peut comprendre quelques nucléotides mutés par rapport à la séquence cible dès lors que les propriétés de répression du gène visé ne sont pas altérées. Ainsi, une séquence oligonucléotidique de l'invention peut comprendre de 1 à 3 nucléotides mutés.

Ces nucléotides mutés peuvent donc être ceux débordant de l'hybride ou des nucléotides à l'intérieur de la séquence oligonucléotide.

5 Ainsi un oligonucléotide de l'invention peut être un hybride parfait ou comprendre un ou plusieurs mismatch au sein du double brin. On préfère toutefois que la partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée soit parfaitement complémentaire de la séquence cible alors que les nucléotides débordant de l'hybride peuvent être quelconques et notamment des thymines. On entend ainsi également par parfaitement complémentaire le fait que l'oligonucléotide de l'invention soit complémentaire d'une séquence qui appartient à un ADN ou ARN d'un gène muté. Les oligonucléotides de l'invention peuvent permettre ainsi de discriminer entre la séquence du gène sauvage et du gène muté ce qui peut présenter un intérêt particulier tant dans l'analyse des gènes que dans les utilisations thérapeutiques des oligonucléotides de l'invention.

10

15

20

Les oligonucléotides de l'invention sont généralement constitués de bases nucléotidiques naturelles (A, T, G, C, U), mais peuvent aussi comprendre des nucléotides modifiés ou des nucléotides portant des groupements réactifs ou des agents de pontage ou agents intercalant pouvant réagir avec la séquence cible complémentaire à l'oligonucléotide.

25

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être préparés par les méthodes conventionnelles de synthèse chimique ou biologique des oligonucléotides.

30

35 L'invention envisage aussi les oligonucléotides couplés à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, le ciblage ou l'adressage dans les cellules, il peut s'agir de lipides, de protéines, polypeptides ou peptides ou de toute autre substance naturelle ou

synthétique. En effet, les oligonucléotides de l'invention sont destinés à être internalisés dans les cellules et avantageusement dans certains cas, jusque dans le noyau des cellules, où ils vont interagir avec des molécules d'acide nucléiques portant la séquence cible de l'oligonucléotide. De même, il peut être intéressant de favoriser leur pénétration dans un tissu particulier comme une tumeur, l'os, etc.

10 Les oligonucléotides de l'invention sont utiles pour réprimer de manière très efficace et très spécifique un gène ou un ensemble de gènes et donc pour le traitement de nombreuses pathologies humaines. Ils constituent aussi un outil de recherche pour l'investigation et la 15 compréhension de la fonction de gènes. L'invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un oligonucléotide ou un ensemble de nucléotides différents et l'utilisation de ces oligonucléotides, seuls ou couplés à des substances de transport, comme médicament.

20 Les oligonucléotides de l'invention peuvent être mis en œuvre dans des applications *ex vivo* par exemple lors de greffe. Ainsi, les oligonucléotides peuvent être soit transfectés dans des cellules, notamment tumorales, qui seront ensuite injectées soit injectés dans les tissus 25 par exemple des tumeurs déjà développées, par exemple par voie locale, systémique ou aérosols etc, avec agents de vectorisation éventuellement nécessaires.

30 Les oligonucléotides seront utilisés à des concentrations suffisantes en fonction de l'application et de la forme d'administration utilisée avec des excipients pharmaceutiques appropriés. Suivant la nature des oligonucléotides (ADN/ARN ou ARN/ARN) des doses différentes pourront être utilisées pour obtenir l'effet biologique recherché.

5 Les oligonucléotides de l'invention sont également utiles comme outils de diagnostic permettant d'établir *in vitro* le profil génétique d'un patient à partir d'un échantillon cellulaire de celui-ci. La mise en œuvre des oligonucléotides de l'invention dans un tel procédé d'analyse permet de connaître ou d'anticiper la réponse des cellules cancéreuses de ce patient et d'établir un traitement personnalisé ou encore d'ajuster le traitement d'un patient.

10 Les oligonucléotides de l'invention présentent plusieurs avantages par rapport aux agents chimiothérapeutiques classiques :

15 - Les hybrides ARN-ARN sont plus stables que les hybrides ADN-ADN ou ADN-ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

- Ils constituent des composés naturels, aucune réaction immunologique ou d'intolérance médicamenteuse n'est *a priori* à craindre.

20 - Les expériences de transfections réalisées dans le cadre de l'invention montrent une bien meilleure pénétration des RNAi dans les cellules tumorales que celle obtenue avec des plasmides. Ce point est essentiel dans le cas de cellules tumorales qui sont généralement très difficiles à transfecter.

25 - Les expériences d'injection systémique de siRNA *in vivo* montrent une très bonne pénétration de ces molécules dans les tissus.

30 - Il est aisément possible de mélanger plusieurs RNAi entre eux afin de prendre pour cibles plusieurs gènes cellulaires en même temps.

35 Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont utiles pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses ou virales, en

5

particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob. Ils sont tout particulièrement indiqués pour traiter des maladies virales à l'origine de cancers. Le tableau ci-dessous rapporte des exemples de virus impliqués dans des pathologies cancéreuses chez l'homme.

Tableau 1

Virus	Type de cancer humain associé
Virus de l'hépatite B (VHB)	Carcinome du foie
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein.
Herpèsvirus humain 8 ou HHV-8/KSHV	Sarcome de Kaposi (SK), lymphomes primitif des séreuses (PEL), maladie de Castelman multifocale (MCD)
VPH	Col de l'utérus, tête, cou, peau, nasopharynx
Virus des lymphocytes T (HTLV)	Leucémie de type T
Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome du foie

10

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont encore utiles pour le traitement ou la prévention des maladies liées à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'age, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

15

20

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et sont donc tout particulièrement utiles pour le traitement ou la prévention des cancers et plus généralement des maladies oncologiques.

Un traitement anti-cancéreux idéal doit entraîner la mort de la cellule tumorale tout en évitant

les phénomènes de résistance. La mort cellulaire peut être obtenue par :

- Inhibition de la division cellulaire, blocage du cycle cellulaire,

5 - Induction de l'apoptose des cellules tumorales,

- Induction de la sénescence,

- Induction de la nécrose,

10 - Induction de la différenciation. Dans ce cas, les traitements conduisent la cellule à redevenir normale.

Ainsi, l'invention s'intéresse tout particulièrement à un oligonucléotide ou un ensemble d'oligonucléotides différents, comportant chacun une séquence oligonucléotidique complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

20 L'induction de l'apoptose des cellules tumorales est basée sur le fait que la fonction de nombreux gènes cellulaires (par exemple membres de la famille BCL2, BCL XL) est de protéger les cellules de l'apoptose. La 25 perte d'expression de ces gènes induite par RNAi permet donc le passage en apoptose.

La mort cellulaire peut également être provoquée par la perte d'adhésion des cellules à la matrice (anoïkis). Cet effet peut être obtenu en perturbant la 30 balance entre protéases et inhibiteurs de protéases dans les tumeurs et leur environnement stromal. Cette perturbation a par ailleurs pour effet de diminuer les capacités des cellules tumorales à envahir les tissus sains et à se métastaser. Les siRNA peuvent donc être utilisés 35 pour empêcher la synthèse de protéines des familles des

5 métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase.

10 L'induction de la sénescence repose sur le fait que les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Ce nombre est programmé, environ 50 divisions par exemple pour des fibroblastes embryonnaires, et "mesuré" par la longueur des télomères qui se raccourcit au fur et à mesure des divisions cellulaires. En deçà d'une certaine taille, les télomères ne sont plus fonctionnels et la cellule, incapable de se diviser, entre en sénescence.

15 Dans les cellules germinales cependant, cette longueur est maintenue constante par l'action d'une enzyme, la télomérase. La télomérase est ré-exprimée dans de nombreux cancers, ce qui permet aux cellules tumorales de se multiplier indéfiniment. Un RNAi bloquant l'expression de

20 la télomérase serait sans conséquence sur les cellules somatiques normales et devrait conduire les cellules tumorales vers la sénescence.

25 Le blocage de la division cellulaire conduit également les cellules à la sénescence. Ce blocage peut être obtenu en inhibant des récepteurs cellulaires essentiels. Ces récepteurs peuvent appartenir suivant la nature de la cellule soit à la classe des récepteurs des facteurs de croissance (EGF, SST2, PDGF, FGF notamment), que ceux-ci soient ou non mutés, soit à celle des récepteurs nucléaires d'hormones (androgènes, œstrogènes, glucocorticoïdes notamment).

30 Les récepteurs d'hormones sont fréquemment mutés dans les cancers, et l'invention concerne dans ce cas l'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant les formes mutées de ces récepteurs et qui n'inhibent pas la synthèse

des formes sauvages. Ceci permet par exemple dans le cas des carcinomes prostatiques devenus résistants par mutation du récepteur des androgènes de traiter par voie systémique les patients avec des siRNA qui bloquent la synthèse du récepteur muté sans induire d'effets de castration liés à l'inhibition des formes sauvage du récepteur dans d'autres organes. Un exemple d'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant des formes mutées du récepteur est présenté.

Le cycle cellulaire peut également être arrêté en inhibant la synthèse de protéines indispensables à son déroulement comme par exemple les cyclines, kinases dépendantes des cyclines, enzymes de réPLICATION de l'ADN, facteurs de transcription tels que E2F.

L'induction de la nécrose résulte du besoin des cellules tumorales en oxygène et en nutriments. Initialement une tumeur assure son développement à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Au-delà de 1 à 2 mm de diamètre, les cellules situées au centre de la tumeur se trouvent en hypoxie. Cette hypoxie, par l'intermédiaire d'une proline hydroxylase, entraîne la stabilisation du facteur de transcription Hif1 $\alpha$ , dont la séquence SEQ ID NO. 59 est donnée en annexe, qui, en se fixant sur des séquences HRE dans les promoteurs de ses gènes cibles, déclenche la réaction hypoxique. Cette réaction conduit à l'activation d'une centaine de gènes permettant d'activer notamment la voie de la glycolyse anaérobie, la réponse au stress et l'angiogénèse. Ce dernier mécanisme active en particulier le gène du VEGF, dont la séquence SEQ ID NO. 60 est donnée en annexe, principal facteur angiogénique tumoral.

Ainsi des oligonucléotides selon l'invention bloquant par exemple l'expression du facteur de transcription Hif1 $\alpha$  ou par exemple celle du VEGF mettent les cellules tumorales dans l'incapacité à monter une

réponse hypoxique ou angiogénique. L'angiogénèse est un mécanisme normalement réprimé chez l'adulte à l'exception du cycle menstruel (utérus ovaires). L'inhibition de ce mécanisme a donc peu de conséquences pour les tissus normaux.

5

En conséquence, l'invention se rapporte à un oligonucléotide dont l'une desdites séquences oligonucléotidiques est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant :

10

- le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ ;
- une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

15

Dans certains cancers, le phénotype tumoral résulte de, ou est maintenu par, l'expression d'une protéine normalement absente des cellules normales. Cette protéine peut résulter de l'expression actuelle ou ancienne d'un génome viral dans la cellule comme celui du virus du papillome, HPV, ou du virus de l'hépatite B. Cette protéine peut également résulter de la mutation (ponctuelle, délétion, insertion) d'un gène cellulaire normal. Dans ce cas, il est fréquent que la protéine mutée ainsi produite possède des propriétés transdominantes négatives par rapport à la protéine normale. La spécificité des siRNA permet d'inhiber la synthèse de la protéine mutante sans bloquer la synthèse des protéines sauvages. Deux exemples concernant des formes mutées de la protéine p53 et du récepteur des androgènes sont rapportés dans la partie expérimentale ci-après.

20

25

30

35

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et tout particulièrement à ceux conduisant à la formation

de protéine de fusion dans les cellules cancéreuses, comme la protéine de fusion PML-RAR alfa.

En conséquence, l'invention se rapporte tout particulièrement à des oligonucléotides dont la séquence est complémentaire d'une séquence cible appartenant à un gène résultant d'une translocation chromosomique de façon à inhiber les effets de la protéine de fusion exprimée par ce gène. Ainsi, la séquence cible est celle correspondant à la séquence de la jonction de la protéine de fusion.

Le tableau 2 de l'annexe A à la fin de la présente description est une liste non exhaustive des protéines de fusion représentant des cibles thérapeutiques ou diagnostiques pour les oligonucléotides de l'invention.

Le fait de cibler avec un oligonucléotide de l'invention, la jonction entre deux gènes, par exemple les deux gènes *pml* et *rara*, permet d'aboutir à l'inhibition spécifique de la protéine de fusion sans affecter le rôle biologique des protéines naturelles qui peuvent être codées par le second allèle. Cette forme de mise en œuvre de l'invention englobe donc toutes les protéines de fusion impliquées dans la cancérogénèse, particulièrement les leucémies. Les formes réciproques si elles existent, ainsi que tous les variants des protéines de fusion citées en annexe constituent également des cibles de l'invention. L'invention concerne donc tout particulièrement, l'utilisation des oligonucléotides comme défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies résultant de l'expression d'une protéine de fusion, tout particulièrement dans les cancers.

Les thérapies anti-cancéreuses actuelles prennent pour cible les cellules cancéreuses, par différentes approches, prises isolément ou combinées entre elles (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, immunothérapie). Les échecs thérapeutiques sont massivement

5           dus soit à des cellules n'ayant pas été atteintes par le traitement soit, et majoritairement, à des cellules ayant muté en réponse au traitement. Cette capacité de mutation est grandement facilitée par l'instabilité génétique des cellules tumorales. L'inhibition de la vascularisation tumorale, privant les cellules d'oxygène et de nutriments, a depuis quelques années ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques en cancérologie. Cette stratégie, complémentaire des précédentes, prend pour cible la cellule endothéiale normale de l'hôte, génétiquement stable, et donc théoriquement peu susceptible de muter. De nombreux essais cliniques visant à inhiber l'angiogénèse tumorale par différentes approches sont en cours dans le monde. Cependant, les premiers résultats rapportés semblent assez décevants.

10

15

20           Les Inventeurs ont démontré que des tumeurs sont capables de compenser les effets d'inhibiteurs de l'angiogénèse, en sélectionnant des sous-populations de cellules sécrétant de fortes concentrations de facteurs pro angiogéniques.

25           Les tumeurs ne sont pas constituées de cellules homogènes quant à leur expression génique. Ceci est attesté par de très nombreuses études dans lesquelles des immunomarquages ont été réalisés pour une grande variété d'antigènes dans les tumeurs. Macroscopiquement, une tumeur est fréquemment composée de régions hautement vascularisées côtoyant des zones de nécrose ou au contraire avasculaires.

30           Cette hétérogénéité tumorale favorise l'échappement des tumeurs aux traitements appliqués, quelle qu'en soit la nature. Plus la diversité de l'expression génique dans une tumeur est grande plus la probabilité qu'il existe au moins une cellule capable de résister à un agent anti-tumoral est en effet élevée. Il apparaît dès lors essentiel d'associer différentes stratégies afin de

réduire tout d'abord l'hétérogénéité tumorale et d'éviter les phénomènes d'échappement.

5 L'invention s'intéresse tout particulièrement à des siRNAs inhibiteurs de l'expression de gènes responsables de l'inactivation de la p53 et à leur utilisation dans le traitement des cancers. La p53 est le produit d'un gène suppresseur de tumeurs ou anti-oncogène, muté dans plus de 50% des tumeurs chez l'homme. La p53 est ainsi considérée comme un « gardien du génome ». Elle est activée dans les cellules en cas de stress génotoxique et participe à divers processus dont l'induction du processus 10 de mort programmée.

15 Dans 74% des cas de mutation monoallélique, l'inactivation de la p53 est due à une mutation ponctuelle aboutissant à l'expression d'une protéine de taille normale, mais mutée. On considère généralement que la forme mutée forme des hétéromères avec le produit de l'allèle sauvage sur lequel elle agit comme un « transdominant 20 négatif » et bloque son activité. La forme mutante semble également avoir une activité oncogénique en elle-même. Ainsi, des formes mutées de la p53 sont capables d'activer le gène MDR, qui facilite la résistance des cellules cancéreuses aux chimiothérapies. De plus, l'expression de 25 mutants de la p53 est associée à une plus forte angiogenèse tumorale, sans doute en raison du fait que les formes mutantes de la p53 ne sont plus capables de stimuler la transcription du gène de la thrombospundine, l'un des plus puissants répresseurs de l'angiogénèse, et activent le VEGF et le bFGF, deux puissants activateurs de l'angiogénèse. De 30 plus, les cellules dans lesquelles une forme mutée de la p53 s'exprime perdent divers niveaux de régulation. En particulier elles ne sont plus capables d'entamer un processus de mort programmée, qui constitue l'un des 35 processus majeurs de protection contre la tumorigénèse. La

restauration d'une activité p53 sauvage entraîne, dans des cellules tumorales en culture, la restauration de cette réponse cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'expression des formes mutées de la p53 représente potentiellement un outil puissant en thérapie anti-cancéreuse.

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucun moyen efficace de restaurer une activité p53 dans les cellules cancéreuses humaines. En ce qui concerne les cancers dans lesquels les deux allèles sont inactivés, des tentatives de restauration de l'activité p53 par thérapie génique sont envisagées. Ces approches sont compliquées par l'utilisation de vecteurs viraux et se montrent pour le moment peu efficaces.

Par ailleurs, il a été observé spécifiquement dans les cancers cervicaux liés à l'infection par le virus HPV des cellules du col de l'utérus, que la p53 peut-être inactivée par la surexpression d'une protéine virale. En effet, ce virus code pour une protéine, la protéine E6, qui inactive la p53. Dans ce type de cancers, c'est l'inhibition de la protéine E6 qui pourra restaurer une activité p53 sauvage.

L'invention vise à offrir de nouveaux moyens permettant d'activer la p53 en inhibant l'expression de gènes responsables de son inactivation. Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de la présente invention ont permis de mettre en évidence qu'il était ainsi possible de réprimer de manière très efficace et très spécifique l'expression d'une forme mutante de la p53.

L'invention concerne des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la p53 mutée. Il s'agit donc d'oligonucléotides dont la séquence porte une mutation par rapport à la séquence de la p53 sauvage. La séquence du gène sauvage de la p53 est indiquée dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO.1.

Les différentes mutations pouvant intervenir sur la séquence de la p53 sont indiquées dans le tableau 3 de l'annexe B à la fin de la présente description.

5 Les mutations les plus fréquemment observées dans les pathologies cancéreuses sont reportées dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

Position	P53 sauvage	SEQ ID No.
R273H	GAGGTGCGTGTGTTGTGC	SEQ ID No. 61
R248Q	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 62
R248W	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 63
R249S	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 64
G245S	CTGCATGGCGGCATGAAC	SEQ ID No. 65
R282W	TGGGAGAGACCGGGCGCACA	SEQ ID No. 66
R175H	TGTGAGGCACTGCCAAC	SEQ ID No. 67
C242S	TAACAGTTCTGCATGGCG	SEQ ID No. 68
Position	P53 mutée	
R273H	GAGGTGCATGTTGTGC	SEQ ID No. 69
R248Q	gcaTgaacCAgaggcccaT	SEQ ID No. 70
R248W	GCATGAACGGAGGC CAT	SEQ ID No. 71
R249S	gcaTgaaccggagTcccaT	SEQ ID No. 72
G245S	CTGCATGGGCAGCATGAAC	SEQ ID No. 73
R282W	TGGGAGAGACTGGCGCACA	SEQ ID No. 74
R175H	TGTGAGGCCTGCCAAC	SEQ ID No. 75
C242S	TAACAGTTCTCCATGGCG	SEQ ID No. 76

10 Ainsi, des oligonucléotides selon l'invention sont complémentaires d'une séquence cible appartenant au gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4 ci-dessus.

15 Ces oligonucléotides sont capables de discriminer de manière efficace entre la forme sauvage et la forme mutée de la p53. En effet, la stratégie est de bloquer l'expression de la forme mutée pour réactiver la

5 forme sauvage et induire dans les cellules un processus de mort programmée pour lequel la forme sauvage est indispensable, et/ou bloquer tout autre processus induit par la forme mutée de la p53. En outre, cette capacité de discrimination des oligonucléotides de l'invention permet de ne toucher que les cellules cancéreuses et d'épargner les cellules normales, qui n'expriment pas cette forme mutée de la p53.

10 L'invention a donc aussi pour objet le traitement ou la prévention des maladies induites par une inactivation de la protéine p53 et tout particulièrement les cancers résultant de l'expression de la protéine p53 mutée et les cancers résultant de l'expression de gènes inhibiteurs de la p53. L'invention a encore pour objet de prévenir l'apparition de cancers chez les sujets exprimant 15 une forme mutée de la p53, comme dans le cas du syndrome de Li Fraumeni.

20 La P53 peut être inactivée à travers plusieurs mécanismes distincts. En particulier, dans la majorité des cancers cervicaux, la P53 est inactivée par une protéine codée par le virus du papillome humain, la protéine E6. E6 entraîne l'ubiquitylation de la P53 ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome. Dans ce cas, l'expression de 25 la P53 peut être restaurée par l'inhibition de l'expression de la protéine E6. L'invention concerne également des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la protéine E6 de HPV. La séquence du gène de la protéine E6 de HPV est donnée à la figure 6A ainsi que dans la liste de 30 séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO 2.

35 Comme indiqué précédemment, une stratégie selon l'invention a pour but de bloquer à l'aide de RNAi l'expression du récepteur des androgènes dans les carcinomes. La séquence du récepteur des androgènes est

5 donnée dans la liste de séquence en annexe sous le numéro SEQ ID NO. 77. Pour traiter les carcinomes avant qu'ils ne soient devenus résistants ou ceux qui le sont devenus par amplification du récepteur sans mutation, des siRNA homologues d'une région pour laquelle aucune mutation n'a été décrite dans les banques de données des mutations du récepteur des androgènes (notés siRNA AR) ont été utilisés.

10 Pour traiter spécifiquement les carcinomes prostatiques devenus androgéno résistants par mutation, un séquençage de l'ARNm codant pour le récepteur sera effectué dans les cellules du patient afin de concevoir une séquence spécifique de la mutation, permettant de traiter le patient sans conséquence pour les cellules normales. Un exemple est

15 présenté par l'utilisation de siRNA reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes présente dans la lignée cellulaire LNCaP (siRNA LNCaP).

20 En conséquence, l'invention se rapporte à des oligonucléotides substantiellement complémentaires d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté. Il s'agit par exemple du récepteur aux androgènes portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 5 de l'annexe C. Ces oligonucléotides de

25 l'invention spécifiques du récepteur aux androgènes sont utiles pour traiter ou prévenir les maladies androgéno-dépendantes, comme par exemple le cancer de la prostate.

30 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent concernant :

- Exemple 1 : Inhibition de la protéine PML-RAR $\alpha$  associée à la leucémie aiguë promyélocyttaire (APL).
- Exemple 2 : Inhibition de l'angiogénèse tumorale induite par le VEGF.

- Exemple 3 : Inhibition de la réponse hypoxique induite par HIF1  $\alpha$ .

5 - Exemple 4 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les cellules de carcinome prostatique.

10 - Exemple 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

- Exemple 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

15 - Exemple 7 : Utilisation des hybrides ADN/ARN pour inhiber l'expression de différentes protéines.

- Exemple 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

20 Il est fait référence dans les exemples aux figures dans lesquelles :

25 - La figure 1A est une représentation schématique des protéines RAR $\alpha$ , PML et de la protéine de fusion associée, PML-RAR $\alpha$ . La figure 1B représente les résultats de transfections avec un siRNA dirigé contre PML-RAR $\alpha$ .

30 - La figure 2 concerne l'inhibition de l'expression du VEGF par des siRNA dirigés contre cette protéine et les conséquences de cette inhibition. La figure 2A représente l'immunodétection du VEGF dans des cellules cJ4 ou LNCaP transfectées par le siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le VEGF. La figure 2B représente la quantification par ELISA du VEGF dans le milieu conditionné des cellules cJ4 transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF en fonction du temps après la transfection. La figure 2C représente la courbe de croissance chez des souris nudes de tumeurs provenant de l'injection sous cutanée de  $10^6$  cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF. La figure 2D représente l'aspect des tumeurs au jour 7 après injection des cellules. La figure 2E représente l'immunodétection du

VEGF dans des tumeurs provenant de l'injection de cellules cj4 transfectées avec le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF après 12 jours de développement in vivo.

5 - La figure 3 concerne l'effet de l'inhibition par un siRNA spécifique de l'expression d'un facteur de transcription, HIF1alpha, sur la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie. La figure représente la mesure de l'activité d'un reporter VEGF luciférase en réponse à l'hypoxie dans des cellules cj4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou par le siRNA dirigé contre HIF1alpha.

10 - La figure 4 concerne l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression du récepteur des androgènes dans des cellules et les conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 4A représente la détection par immunoblot de l'expression du récepteur des androgènes 48h après transfection des cellules LNCaP par un siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR). La figure 4B représente la mesure de l'activité d'un reporter 4xARE luciferase au R1881 dans divers clones de la lignée LNCaP non transfectée, ou transfectée par le siRNA contrôle ou le siRNA AR. La figure 4C représente la comparaison de la réponse au R1881 de cellules LNCaP non transfectées (100%), et des cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle, 15 un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR) ou un siRNA reconnaissant spécifiquement une mutation ponctuelle présente dans le récepteur des androgènes de la lignée LNCaP. La figure 4D représente la croissance chez des souris nudes de tumeurs résultant de l'injection sous 20 cutanée de cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle ou par un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes. La figure 4E représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 40e jour après 25 implantation des cellules une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2µg de siRNA dirigés contre le VEGF 30 35

ou de siRNA contrôle. La figure 4F représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 34e et au 40e jour après implantation des cellules tumorales une injection intrapéritonéale de 2 $\mu$ g de siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes ou de siRNA contrôle.

- La figure 5 concerne l'inhibition de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 par des siRNA et des conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 5A représente la séquence de protéine p53 humaine. La figure 5B représente l'inhibition spécifique et dépendante de la dose par des siRNA de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5C représente l'inhibition spécifique par des siRNA de l'expression simultanée ou non de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5D représente l'inhibition de l'expression de la p53 endogène sauvage ou d'une forme mutante transfectée de p53 par des siRNA. La figure 5E représente l'effet de l'inhibition de la p53 par des siRNA sur la résistance à un stress génotoxique. Les figures 5 F, G, H et I montrent l'inhibition de l'expression d'un forme mutante de la p53 dans les cellules d'un patient atteint du syndrome de Li Fraumeni sur le niveau de l'ARNm (5G), et l'expression de la protéine par immunoblot (GF) ou en immunofluorescence indirecte (5H) et les conséquences sur la résistance de ces cellules à un stress génotoxique. La figure 5J montre l'inhibition par les siRNA spécifiques de la transcription dépendante de la p53 dans des cellules exprimant par transfection des formes sauvages ou mutantes de la p53. La figure 5K montre l'inhibition de l'expression d'un des gènes cibles de la p53, la p21, protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire, par la coexpression de formes mutantes de la p53 et la restauration de cette expression

par traitement des cellules avec un siRNA inhibant la synthèse de la forme mutante de la p53.

5 - La figure 6 concerne l'inhibition de l'expression de la protéine E6 du virus du papillome humain HPV par des siRNA spécifiques et les conséquences de cette inhibition. La figure 6 A représente la séquence de la protéine HPV. La figure 6B représente l'effet de l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression de la protéine E6 de HPV dans des cellules qui expriment ce virus, sur l'expression de la p53 et de la p21. Les figures 10 6C et 6D représentent l'effet de l'inhibition de l'expression de la protéine E6 de HPV sur le cycle cellulaire.

15 - La figure 7 concerne l'utilisation de siRNA hybrides, comportant des bases ADN et des bases ARN. Les figures 7A et 7B représentent l'effet de siRNA hybrides ADN/ARN sur l'expression de la GFP exprimée par transfection dans des cellules. La figure 7C compare l'effet de siRNA ARN/ARN, ADN/ARN ou ARN/ADN à dose 20 constante sur l'inhibition de la transcription induite par le récepteur des androgènes. Les figures 7D et 7E représentent les effets d'une substitution de bases ARN par des bases ADN dans la séquence de siRNA inhibant la synthèse de la p53.

25 - La figure 8 concerne l'inhibition de la luciférase dans des tumeurs exprimant cette enzyme par injection de siRNA par voie sous cutanée, ou intra-tumorale ou intra-péritonéale ou intra-veineuse

30 EXEMPLE 1 : INHIBITION DE LA PROTEINE PML-RAR $\alpha$   
ASSOCIEE A LA LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE (APL) .

I - Introduction.

La leucémie aiguë promyélocyttaire (APL) est due à la translocation t(15 ;17) sur le chromosome 15. Chez les patients atteints, le récepteur de l'acide rétinoïque RAR $\alpha$

(RAR $\alpha$ ) est fusionné à la protéine PML (*promyelocytic leukemia protein*) générant ainsi la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$ . Jusqu'à ce jour, cinq protéines de fusion mettant en jeu le RAR $\alpha$  ont été identifiées. Tous ces types de leucémies impliquent le récepteur RAR $\alpha$  et sont cliniquement similaires, ce qui suggère que la rupture de la voie de transduction de l'acide rétinoïque est cruciale dans la pathogenèse des leucémies APL.

La protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  a gardé les domaines de liaison à l'ADN et à l'acide rétinoïque du RAR $\alpha$ . Il a été montré que la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  réprime l'expression des gènes cibles de l'acide rétinoïque et provoque ainsi le blocage de la différenciation des cellules promyélocytaires. Seule l'administration de doses pharmacologiques d'acide rétinoïque permet la levée de la répression transcriptionnelle exercée par PML-RAR $\alpha$  et la reprise de la différenciation cellulaire. En outre, la portion protéique PML de la protéine de fusion pourrait également intervenir dans le mécanisme du blocage de la voie de transduction par l'acide rétinoïque. Dans la mesure où PML fonctionne comme un inhibiteur de croissance et un agent apoptotique et qu'elle est nécessaire pour l'expression de certains gènes induit par l'acide rétinoïque, l'effet dominant négatif de PML-RAR $\alpha$  sur PML pourrait permettre aux cellules d'acquérir une capacité de croissance, une résistance à l'apoptose et un arrêt de la différenciation.

Des études de biologie cellulaire sur PML ont montré que cette protéine possède une localisation particulière dans le noyau, dans des structures particulières appelées corps nucléaires. Il semble que le rôle de ces structures soit en relation directe avec le rôle antioncogène de PML. Dans les cellules malignes APL, la protéine PML-RAR $\alpha$  provoque, par hétérodimérisation avec PML, la délocalisation de PML des corps nucléaires vers des

structures microponctuées pouvant correspondre à des sites d'ancrage de PML-RAR $\alpha$  sur la chromatine. Cette délocalisation pourrait bloquer la fonction pro-apoptotique de PML et son rôle dans la différenciation myéloïde. 5 Plusieurs équipes ont montré que le traitement combiné à l'acide rétinoïque et à l'AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, sur des lignées cellulaires qui expriment la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  permet la dégradation des protéines de fusion en même temps qu'une relocalisation de PML sur les corps nucléaires. Cette 10 réorganisation des corps nucléaires restaure les fonctions de PML et contribue à la reprise de la différenciation.

15 Finalement, la protéine chimère PML-RAR $\alpha$  aurait donc un double effet dominant négatif, sur RAR $\alpha$  et sur PML, en permettant à la fois aux cellules d'échapper à l'apoptose et de bloquer la différenciation des promyélocytes ainsi transformés.

20 Plus de 98% des patients atteints par la leucémie APL présentent la translocation t(15 ;17) (q22 ;q21) qui conduit à la formation de gènes fusionnés PML-RAR $\alpha$  et RAR $\alpha$ -PML. Il existe deux sous-types de protéines de fusion PML-RAR $\alpha$ , les fusions S (short) et L (Long). La forme longue de la protéine de fusion PML- 25 RAR $\alpha$  correspondant à une protéine de 955 acides aminés représente la forme majoritairement exprimée et a donc été prise comme modèle dans cette étude (Annexes A, B et C). Cette protéine comporte les acides aminés 1 à 552 de la protéine PML fusionnés avec les acides aminés 59 à 462 du récepteur  $\alpha$  de l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ).

30 II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Des oligonucléotides RNA complémentaires correspondant à la séquence de la jonction du gène de la protéine de fusion, soit 10 nucléotides du gène PML et 10 nucléotides du gène RAR $\alpha$  ont été synthétisés avec adjonction de deux déoxythymidines en 3' (Figure 1). Ces 35

oligonucléotides ont été hybridés et l'obtention de l'oligonucléotide double-brin a été vérifiée sur gel d'acrylamide.

Les séquences des siRNA PML-RAR et contrôle utilisés (5'-3') sont données ci-dessous.

Contrôle :

FW :

[CAUGUCAUGUGUCACAUUCUC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.3)

REV :

10 [GAGAUGUGACACAUGACAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.4)

PR :

Sens :

[GGGGAGGCAGCCAUUGAGAC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.5)

Antisens :

15 [GUCUCAAUGGCUGCCUCCCC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.6)

III - Résultats.

Des fibroblastes NIH3T3 ont été cotransfектés avec de la lipofectamine par un vecteur d'expression de la protéine PML-RAR $\alpha$  (100ng) et par 500ng de siRNA contrôle (C) ou dirigés contre PML-RAR $\alpha$  (PR). 48 h après transfection, un western blot (Figure 1B) a été réalisé sur des extraits cellulaires totaux en utilisant un anticorps qui reconnaît la protéine RAR $\alpha$ , entière ou sous forme de protéine de fusion.

25 La figure 1B montre que la transfection du siRNA PR inhibe très fortement l'expression de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  par rapport aux cellules transfectées avec le siRNA contrôle (C), sans modifier l'expression de la protéine RAR $\alpha$ .

30 EXEMPLE 2 : INHIBITION DE L'ANGIOGENESE TUMORALE PAR LE VEGF.

I - Introduction.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'un des plus puissants facteurs angiogéniques

identifiés. Ces facteurs sont surexprimés dans de nombreuses situations d'hypervascularisation pathologiques et notamment dans le développement tumoral. L'inhibition de cette angiogénèse permet de bloquer la croissance tumorale.

5 Notre procédé a pour but d'inhiber l'angiogénèse tumorale en bloquant l'expression de l'un de ces facteurs angiogéniques et dans cet exemple celui du VEGF par les cellules tumorales.

10 II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides RNA, complémentaires d'une région de la séquence codante du VEGF humain, conservée chez le rat et la souris ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'

15 - Séquence des RNAi VEGF :

5' [AUGUGAAUGCAGACCAAAGAA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 7)

5' [UUCUUUGGUCUGCAUUCACAU] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 8)

- Séquence des RNAi contrôle :

5' [CAUGUCAUGUGUCACAUUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 9)

5' [GAGAUGUGACACAUAGACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 10)

Ces oligonucléotides ou des oligonucléotides contrôle, dont la séquence ne présente aucune homologie avec les séquences répertoriées dans les bases de données, ont été hybridés et transfectés en utilisant le kit polyfect (Qiagen) dans des cellules d'un fibrosarcome de rat (cJ4) ou dans les cellules humaines du carcinome prostatique LNCaP.

25 III - Résultats.

30 48h après transfection, une immunofluorescence indirecte a été réalisée pour détecter l'expression de la protéine dans les cellules. La figure 2A montre une inhibition massive de l'expression du VEGF.

Pour quantifier cet effet, un dosage du VEGF dans des cellules cJ4 transfectées en parallèle avec le RNAi contrôle ou avec le RNAi VEGF a été effectué par ELISA

(quantikine, R&D). Les cellules ont été incubées 48h avant le dosage dans un milieu contenant 1% de sérum. Le dosage a été réalisé 4 jours et 6 jours après la transfection. Dans ces conditions, la figure 2B montre une inhibition de la sécrétion de VEGF de 85% à 4 jours et de 75% à 6 jours et de 60% à 13 jours dans les cellules transfectées avec le RNAi VEGF comparé à celles transfectées avec le RNAi contrôle (figure 2B).

L'effet de l'inhibition de l'expression de VEGF par les cellules tumorales a été testé *in vivo* : 3 jours après transfection, trois groupes de 4 souris nudes femelles de 4 semaines ont été injectés en sous cutané à raison de un million de cellules par souris : Le premier groupe a été injecté avec des cellules non transfectées, le second avec des cellules transfectées par le RNAi contrôle, le troisième par des cellules transfectées avec le RNAi VEGF. Aucune sélection des cellules transfectées n'a été effectuée avant l'injection.

La croissance tumorale a été suivie en mesurant le volume des tumeurs à intervalles réguliers (figure 2C).

Les figures 2C et 2D ne montrent aucune différence significative entre les tailles des tumeurs des groupes A et B. Une très forte réduction du volume tumoral est observée dans le groupe C. L'aspect des tumeurs, beaucoup plus blanches dans le groupe C (Fig 2D) traduit une diminution marquée de la vascularisation tumorale. Après sacrifice des animaux, au jour 12 après l'injection, les tumeurs ont été disséquées, fixées et une immunodétection du VEGF réalisée sur des coupes de ces tumeurs. On observe une très forte réduction de l'expression du VEGF dans les tumeurs du groupe C en comparaison avec celles du groupe B (Figure 2E).

Dans une autre expérience, des tumeurs ont été induites chez des souris nudes males par injection de cellules du carcinome prostatique LNCaP. 40 jours après

injection, le volume des tumeurs ayant atteint 1 à 1,5cm<sup>3</sup>, les souris ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe (4 souris) a reçu une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2 microgrammes de siRNA contrôle dans 100µl de PBS. Le second groupe a reçu une dose équivalente de siRNA VEGF dans les mêmes conditions. On observe que le siRNA VEGF, mais pas le siRNA contrôle, induit un arrêt transitoire de la croissance tumorale. (figure 4D).

10

#### EXEMPLE 3: INHIBITION DE LA REPONSE HYPOXIQUE.

##### I - Introduction.

Certaines tumeurs sont capables de se développer dans des conditions de forte anoxie. On observe très fréquemment dans les tumeurs des régions très peu vascularisées. Cette faible sensibilité à l'hypoxie a deux conséquences : d'une part un traitement anti-angiogénique a peu de chances d'être efficace sur ces tumeurs ou ces sous populations tumorales. D'autre part, cette faible vascularisation rend difficile la délivrance de molécules thérapeutiques. Le facteur de transcription Hif1α régule l'activité de plus de 100 gènes permettant la réponse hypoxique. L'inhibition de ce facteur de transcription dans les tumeurs hypoxiques a pour but de bloquer leur croissance.

##### II - Préparation des oligonucléotides.

###### - RNAi Hif1α

5' [CAUGUGACCAUGAGGAAAUGA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 11)

5' [UCAUUUCCUCAUGGUCACAU] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 12)

###### - RNAi contrôle

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 13)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 14)

##### III - Résultats.

Le promoteur du VEGF contient un élément de réponse au facteur de transcription Hif1α. Pour tester in

30

35

vitro l'effet d'un RNAi dirigé contre Hif1 $\alpha$ , nous avons transfecté des cellules CJ4 avec un vecteur reporter VEGF-luciférase, seul ou en association avec un RNAi Hif1 $\alpha$  ou contrôle.

5 24h après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en milieu sans sérum, additionné ou non de chlorure de Cobalt 100 $\mu$ M afin de produire des conditions hypoxiques puis l'activité luciférase a été mesurée.

10 La figure 3 montre une inhibition complète de l'induction de la réponse du promoteur VEGF à l'hypoxie a été observée lorsque les cellules sont transfectées avec le RNAi Hif1 $\alpha$  mais pas avec le RNAi contrôle.

15 EXEMPLE 4 : inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les carcinomes prostatiques.

I - Introduction.

Les carcinomes prostatiques sont la deuxième cause de mortalité par cancer pour les hommes dans les pays industrialisés. En France, ils sont la cause de plus de 9500 morts par an. Les cellules épithéliales prostatiques sont dépendantes des androgènes pour leur croissance. Les carcinomes prostatiques sont initialement androgéno-dépendants. Une castration chimique permet dans un premier temps de bloquer la croissance du carcinome. Cependant dans tous les cas, ces carcinomes deviennent androgéno-indépendants et leur pronostic est alors très pessimiste. Cette androgéno-indépendance est due suivant les individus le plus souvent à une mutation du récepteur (lui conférant par exemple une réponse aux oestrogènes ou aux glucocorticoïdes) ou à une amplification du récepteur.

II - Préparation des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides ARN, complémentaires d'une région de la séquence codante du récepteur androgène

(AR) non muté humain, ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'. Dans d'autres expériences, des siRNA, dénommés LNCaP, reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes (T877A) dans les cellules de carcinome prostatique humain LNCaP ont été utilisés.

5 - AR :

5' [GACUCAGCUGCCCCAUCCACG] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.15)

5' [CGUGGAUGGGGCAGCUGAGUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.16)

10

- Contrôle :

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.17)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.18)

15 - LNCap :

5' [GCAUCAGUUCGCUUUUGAC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.19)

5' [GUCAAAAGCGAACUGAUGC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.20)

20

Plusieurs sous-clones de la lignée de carcinome prostatique humaine LNCaP ont été utilisés dans cette étude. La lignée originale, LNCaP, est androgéno-dépendante. Les cellules LN70, obtenues par passages répétés de la lignée LNCaP *in vitro*, ont une diminution de leur réponse aux androgènes. Le clone LNS5, obtenu après passage des cellules chez l'animal, est androgéno-résistant.

25

III - Résultats.

30

Des cellules LNCaP ont été transfectées *in vitro* avec des siRNA AR ou des siRNA contrôle en utilisant l'agent de transfection polyfect (qiagen). 48h après transfection, les cellules ont été détachées de leur support. La moitié des cellules a été utilisée pour réaliser une détection par western blot du récepteur des androgènes, l'autre moitié a été remise en culture. Le récepteur des androgènes (bande à 110 kDa) n'est plus détectable par western dans les cellules transfectées par le siRNA AR (Figure 4A). Les cellules transfectées par le

35

siRNA remises en culture se sont avérées incapables de poursuivre leur croissance, contrairement aux cellules transfectées par le siRNA contrôle.

Le niveau de réponse aux androgènes a été mesuré en transfectant différents clones cellulaires de la lignée LNCaP avec un vecteur rapporteur plaçant la séquence codante de la luciférase en aval d'un promoteur minimal flanqué de 4 répétitions de l'élément de réponse aux androgènes (4xARE). Après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en absence de sérum et en présence ou en absence d'un analogue métaboliquement stable de la dihydro testostérone, le R1881 (NEN). Le rapport des activités luciférases dans ces deux conditions permet de mesurer le niveau de réponse aux androgènes du vecteur reporter.

Nous avons mesuré l'effet de la cotransfection dans ces cellules du RNAi contrôle ou du RNAi AR sur la réponse aux androgènes des différents clones de la lignée LNCaP.

La figure 4B montre une inhibition complète de la réponse aux androgènes dans les deux clones sensibles aux androgènes : LNCaP et LNCaP p70. Cette méthode ne permet pas de mesurer la réponse du clone LNS5, androgéno-résistant, au traitement par le RNAi AR.

Le récepteur des androgènes présent dans la lignée LNCaP est porteur d'une mutation. Nous avons utilisé deux siRNA différents pour inhiber sa synthèse, le siRNA AR précédemment utilisé et le siRNA LNCaP reconnaissant spécifiquement la mutation LNCaP. La réponse aux androgènes a été mesurée comme dans l'expérience 4B (Figure 4C).

Pour étudier l'effet de l'inhibition de l'expression du récepteur des androgènes sur la croissance tumorale *in vivo* des cellules de carcinome prostatique, des cellules du carcinome LNCaP, transfectées par un siRNA contrôle (groupe A) ou AR (groupe B) ont été injectées en

5 sous cutané à des souris nudes males. La croissance tumorale a été suivie à intervalles réguliers. On observe que les tumeurs des animaux du groupe B ont démarré plus tardivement que celles du groupe A et que le volume des tumeurs du groupe B au 48e jour est nettement plus petit que celui des tumeurs du groupe A (Figure 4D).

10 Dans une autre expérience, des cellules LNCaP ont été injectées chez des souris nudes males. Lorsque, au 34e jour, les tumeurs ont atteint un volume compris entre 1,2 et 1,5 cm<sup>3</sup>, les souris ont reçu par voie intrapéritonéale une injection de 2µg de siRNA contrôle ou AR dans 100µl de PBS. Cette injection a été répétée au 40e jour. On observe que l'administration de siRNA AR entraîne un ralentissement de la croissance tumorale (Figure 4E).

15

EXEMPLE 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

I - Préparation des oligonucléotides.

20 Les trois siRNAs dont la séquence est indiquée ci-dessous ont été préparés, l'un dirigé contre la forme sauvage de la p53, et l'autre dirigé contre la forme mutée exprimée chez un patient et ayant donné lieu à l'établissement d'une lignée.

25 Cette mutation correspond à l'une des trois observées le plus fréquemment dans les tumeurs humaines.

- p53 sauvage :

Sense: [GCAUGAACCCGGAGGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.21)

Anti: [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.22)

- p53 MT1 (r248w) :

30 Sense: [GCAUGAACUGGAGGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.23)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.24)

- p53 MT2 (r248w) :

Sense: [UCAUGAACUGGAGGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.25)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGA] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.26)

5 Les nucléotides soulignés dans la p53 sauvage sont ceux qui sont mutés dans la forme mutante et qui sont en italique dans les séquences des formes mutées de la p53 mutée (p53 MT1 et MT2). Les bases en gras ci-dessus sont des mutations qui ont été introduites pour augmenter la spécificité.

## II - Résultats.

10 Comme montré sur la figure 5B, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT) ou mutée (mt). Les siRNAs (en dose croissante : 0, 125 ng, 250 ng, 500 ng et 1000 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1 et MT2), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 15 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53.

20 Comme montré sur la figure 5C, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (mt) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en 25 même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot (ib : immunoblot) avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou l'actine cellulaire (Sigma) pour contrôler la quantité de protéines utilisée dans le test.

30 Comme montré sur la figure 5D, des cellules U20S (ostéosarcome humain exprimant une forme sauvage de la p53) ont été transfectées de façon stable soit par un vecteur exprimant une forme mutante de la P53 (R248W) soit par le vecteur vide correspondant (pCDNA3). Ces lignées ont

étété transfectées par les siRNA indiqués et l'expression des protéines indiquées a été détectée par western blot.

5 Dans tous les cas, le siRNA dirigé contre la forme mutée de la protéine inhibe la forme mutée et le siRNA dirigé contre la forme sauvage inhibe la forme sauvage. De plus, il n'y a pas de « réaction croisée », puisque le siRNA dirigé contre la forme sauvage n'a pas 10 d'effet sur la forme mutée et réciproquement. Il faut noter que l'expression du mutant stabilise la protéine sauvage lorsqu'elle est co-exprimée. En conséquence, l'inhibition du mutant ramène, par cet effet indirect, la forme sauvage à son niveau de base, sans qu'il n'y ait inhibition de l'expression de la protéine.

15 Comme montré sur la figure 5E, les cellules utilisées dans la figure 5D ont été transfectées par les siRNA indiqués. Les cellules ont ensuite été soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. La Figure 5E montre l'analyse du cycle cellulaire de ces cellules par incorporation de Iodure de 20 propidium et analyse au FACS. Les cellules non transfectées avec la forme mutante, et donc n'exprimant que la forme sauvage (cellules PCDNA) montrent un fort pourcentage d'arrêt en G1 en présence de dauxorubicine. Le traitement de ces cellules par le siRNA sauvage, en diminuant la p53 sauvage, réduit cet arrêt en G1. Les cellules qui expriment 25 la forme mutée et sauvage (R248W) s'arrêtent peu en G1 en présence de dauxorubicine, montrant que la forme mutée inhibe l'activité de la forme sauvage. Quand ces cellules sont traitées avec le siRNA mt1, elles récupèrent une 30 capacité normale (à comparer avec les contrôles PCDNA non traitées) de s'arrêter en G1, montrant la restauration de l'activité p53 sauvage dans ces cellules.

35 Comme montré sur les figures 5 F, G, H, les cellules MDA 087 (provenant d'un patient atteint d'un syndrome de Li Fraumeni et exprimant le mutant R248W) ont

5       été transfectées avec un siRNA dirigé contre la forme mutante (MT1) de la p53, ou encore avec un siRNA irrelevant (C) (1,6   g). L'expression de la P53 a été d  t  ct  e dans ces cellules par western blot (Figure 5F), les ARN messagers ont été mesurés par PCR quantitative (Light cycler, Roche) (Figure 5G) ou immunofluorescence (Figure 5H).

10      Les cellules MDA 087 ont été transfectées avec un siRNA reconnaissant la forme sauvage (WT) ou la forme mutée de la p53 (mt1) ou encore par un siRNA contrôle puis soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. L'expression de la forme mutante de la p53 a été d  t  ct  e par western blot dans les cellules. On observe que les cellules ayant reçu le siRNA mt1 ne sont pas capables de stabiliser la p53 en réponse à la doxorubicine (Figure 5I).

15      La figure 5J montre l'effet des siRNA mt1 et mt2 dans des cellules qui expriment les formes sauvages et mutées de la p53. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par un vecteur reporter comportant le gène de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse à la p53 et des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (mt1, mt2), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après et analysées pour l'expression de la luciférase. La p53 sauvage seule active le vecteur reporter, et la co-expression de la forme mutante inhibe cette activité. La co-transfection du siRNA sauvage inhibe l'expression de la protéine sauvage et donc l'activation résiduelle du gène reporter. La co-transfection des siRNAs mt1 ou mt2, au contraire, restaure 30 cette activation en bloquant sélectivement l'expression de

35

la forme mutée et en empêchant l'effet de transdominant négatif qu'elle exerce sur la forme p53 sauvage.

La figure 5K montre un résultat similaire sur l'expression d'une des cibles de la p53, la protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire p21, dans des cellules traitées comme dans la figure 5F. L'expression de la p21, détectée par western blot est activée par la p53 sauvage et inhibée lorsque le mutant est co-exprimé. Cette inhibition est levée en présence du siRNA m1.

10

EXEMPLE 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

I - Préparation des oligonucléotides.

Un siRNA dirigé contre la protéine E6 de HPV a également été préparé. Il répond à la séquence suivante :

15

- HPV-16-S2

Sens: 5' [CCACAGUUAUGCACAGAGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.27)

Anti: 5' [GCUCUGUGCAUAACUUGG] ARN [TT] ] ADN (SEQ ID NO.28)

II - Résultats.

20 Comme montré sur la figure 6B, des cellules CasKi et SiHA, exprimant toutes deux la protéine E6 de HPV ont été transfectées avec les siRNA indiqués, traitées ou non comme indiqué par la doxorubicine et analysées par western blot en utilisant les anticorps indiqués. Le traitement des cellules par le siRNA E6 induit une 25 augmentation de l'expression de P53. Cette expression de p53 se traduit par une augmentation de l'expression de la protéine p21.

30 Comme montré sur la figure 6C, le cycle cellulaire de cellules SiHA traitées comme dans la figure 6B a été analysé par FACS. La figure représente une expérience caractéristique. On observe une augmentation de cellules en phase G1 (Figure 6D) dans les cellules traitées par le siRNA E6, augmentation qui est également observée dans ces cellules lorsqu'elles sont traitées par la 35 doxorubicine.

EXEMPLE 7 : Effet des oligonucléotides ARN/ARN et des hybrides ADN/ARN.

I - Introduction.

5 L'invention envisage l'utilisation d'oligonucléotides hybrides ADN/ARN comme alternative aux oligonucléotides ARN/ARN pour inhiber spécifiquement l'expression d'un gène. Dans le cas des hybrides ADN/ARN, le brin sens est préférentiellement de nature ADN et le brin anti-sens de nature ARN. Les autres aspects ayant trait notamment à la taille des oligonucléotides, à la nature des extrémités 3' et au mode de synthèse sont les mêmes que pour les oligonucléotides ARN/ARN. Les applications de ces hybrides ADN/ARN sont identiques à celles précédemment décrites pour les siRNA ARN/ARN, notamment en ce qui concerne les applications thérapeutiques, à visées diagnostic ou de validation de gènes. Les doses d'oligonucléotides employées pour obtenir les mêmes effets avec les hybrides ADN/ARN et les ARN/ARN peuvent cependant être différentes

10

15

20

II - Préparation des oligonucléotides.

Le brin sens est celui dont la séquence est identique à celle de l'ARN messager. Le brin antisens est le brin complémentaire du brin sens. Par convention, dans un duplexe, la nature des brins est indiquée dans l'ordre sens/antisens. Ainsi par exemple, un hybride ADN/ARN, noté D/R est un oligonucléotide dont le brin sens est de nature ADN et le brin antisens, est de nature ARN et de séquence complémentaire de l'ARN messager.

25

30 Dans les expériences décrites, les oligonucléotides dont la séquence est indiquée ci-dessous ont été utilisés.

- Pour la GFP :

GFP :

35 Sens : [GCAAGCTGACCCTGAAGTTCAT] ADN (SEQ ID NO.29)

Antisens : [GAACUUCAGGGUCAGCUUGCCG] ARN (SEQ ID NO.30)

Contrôle GFP :

Sens : [CAUGUCAUGUGUCACAUUCU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.31)

Antisens : [GAGAUGUGACACAUAGACAUG] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.32)

5 - Pour le LNCaP : Les bases soulignées ci-dessous correspondant à la mutation du récepteur des androgènes exprimée dans les cellules du carcinome prostatique humain (LNCap).

LNCaP :

10 Sens :

[GCATCAGTTCGCTTTGACTT] ADN (SEQ ID NO.33)

[GCAUCAGUUCGUUUUGAC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.34)

Antisens :

[GTCAAAAGGGAAC TGATGCTT] ADN (SEQ ID NO.35)

15 [GUCAAAAGGAACUGAUGC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.36)

Contrôle LNCaP :

Sens :

[GUUCGGUCUGCUUACACUA] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.37)

Antisens :

20 [UAGUGUAAGCAGACCGAAC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.38)

- Pour la P53 :

Les brins ADN des hybrides notés H1 comportent des bases ARN (U, soulignées).

25 La mutation présente dans les oligonucléotides MT1 est indiquée en italique.

WT :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.39)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.40)

wt H1 D/R :

30 Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCAUTT] ADN (SEQ ID NO.41)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.42)

wt H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.43)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGCTT] ADN (SEQ ID NO.44)

35 wt H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAACCGGAGGCCATT] ADN (SEQ ID NO.45)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.46)

wt H2 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.47)

5 Anti: 5' ATGGGCCUTCCGGTTCATGCTT] ADN (SEQ ID NO.48)

Mt1 (r248w) \*\* :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.49)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.50)

Mt1 H1 D/R :

10 Sens : 5' [GCAUGAACUGGAGGCCAUTT] ADN (SEQ ID NO.51)

Anti : 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.52)

Mt1 H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.53)

Anti: 5' AUGGGCCUCCAGUUCAUGTT] ADN (SEQ ID NO.54)

15 Mt1 H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAACTGGAGGCCATT] ADN (SEQ ID NO.55)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.56)

Mt1 H2 R/D :

Sens: 5' [GCATGAACTGGAGGCCAT] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.57)

20 Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGTT] ADN (SEQ ID NO.58)

## II - Résultats.

### 1) Inhibition de la GFP (Green Fluorescent Protein) par les hybrides ADN/ARN.

25 Les siRNAs contrôle (R/R) ou GFP (D/R) en doses croissantes ont été introduits par transfection en utilisant le kit Polyfect dans les myoblastes de souris C2C12, en même temps qu'un vecteur d'expression de la GFP. Le niveau de GFP a été suivi par Western Blot (Figure 7A) et par mesure directe de la fluorescence émise par la GFP à l'aide d'un fluorimètre (Figure 7B). On observe une forte inhibition (jusqu'à 80%) de l'expression de la GFP par les siRNA hybrides ADN/ARN.

### 30 2) Inhibition du récepteur des androgènes par les hybrides ADN/ARN.

5 Les cellules LNCaP ont été transfectées avec un vecteur reporteur mettant la luciférase sous le contrôle d'un promoteur contenant 4 éléments de réponse au récepteur des androgènes. 24h plus tard, Les siRNA R/R, D/R ou R/D indiqués sur la figure ont été transfectés par l'agent de transfection Transit-tKO (Mirus) à raison de 250ng de chaque double brin pour 80000 cellules. Les cellules ont été incubées en milieu complet contenant des androgènes et l'activité luciférase, normalisée par rapport à la quantité de protéines de chaque échantillon, a été mesurée 24h plus tard (Figure 7C). Les hybrides R/D n'ont pas montré d'activité inhibitrice dans cette expérience. Les hybrides LNCaP D/R inhibent aussi efficacement que les siRNA R/R le récepteur des androgènes.

10

15 3) Inhibition de la p53 par les hybrides  
ADN/ARN.

20 La figure 7D montre que les hybrides H1 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Un vecteur CMV-GFP a été transfecté également comme contrôle interne. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevant (CTRL) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou la GFP (Santa-Cruz) pour contrôler l'efficacité de transfection. Note : l'expression de la forme mutée de la protéine stabilise la forme sauvage.

25

30

35 La figure 7E montre que les hybrides H2 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine)

5 par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz).

10 EXEMPLE 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

15 Des cellules tumorales exprimant la luciférase de façon stable ont été injectées en sous cutané à des souris nudes (1 million de cellules dans le flanc droit). Au 8e jour de la croissance tumorale, les tumeurs ayant un volume moyen de 200 mm<sup>3</sup> ont été injectées soit avec des siRNA contrôles (séquence mélangée de HIF1 alpha, voir exemple 3) soit avec un siRNA dirigé contre la luciférase. Les siRNA contrôles (3 µg/souris) ont été injectés dans un 20 volume de 50µl de PBS par voie sous cutanée dans le flanc de l'animal.

25 Les siRNA Luciférase ont été injectés à raison de 3µg/souris (3 animaux dans chaque groupe) dans 50 µl de PBS par voie sous cutanée (sc), ou par voie intrapéritonéale (ip) ou par voie intra-veineuse(iv) (veine de la queue) ou par voie intratumorale (it). Dans ce dernier cas, les siRNA luciferase (3µg/souris) ont été dilués dans 20µl de PBS seulement.

30 Trois jours après l'injection des siRNA, les animaux ont été sacrifiés, les tumeurs ont été prélevées, homogénéisées à l'aide d'un broyeur polytron. Sur les homogénats, un dosage de protéines et une mesure de l'activité luciférase dans un luminimètre ont été réalisés.

Les résultats représentés à la figure 8 montrent l'activité luciférase rapportée à la quantité de protéine.

Tableau 2

Annexe A(1)

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
APL (acute promyelocytic leukaemia)	PML-RARalpha PLZF-RARalpha NPM-RARalpha NuMA-RARalpha	t(15;17)(q22;q21) t(11;17)(q23;q21) t(5;17)(q32;q12) t(5;17)(q13;q21)	De The et al. <i>Cell</i> 1991, <b>66</b> :675 Chen Z et al. <i>EMBO J</i> 1993, <b>12</b> :1161 Redner RL et al. <i>Blood</i> 1996, <b>87</b> :882 Wells RA et al. <i>Leukemia</i> 1996, <b>10</b> :735
ALL (acute lymphoblastic leukaemia)	STAT5beta/RARalpha	t(5;17)(q13;q21)	Arnold C et al. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 1999, <b>8</b> :1741
ALL-AML1		t(12;21) (p13;q22)	
BCR/ABL		t(9;22)(q34;q11)	
MLL/AF4		t(4;11)(q21;q23)	
ALL-translocation		t(12;21)(q12;q22)	
CALM/AF10		t(10;11)(p12-p13;q14-q21)	
ALL1/AF4		t(4;11)	
E2A/HLF		t(17;19)(q22;p13)	
AML (acute myeloid leukemia)	TLS/FUS-ERG MLL-AF10 MLL-ABI1 HLXB9-ETV6 MLL-ELL CBFbeta/MYH11 AML1-MTG8 TEL-TRKC AML1/ETO CALM/AF10 ETV6-BTL CBFbeta-SMMHC FUS/ERG DEK/CAN MLL-AF9 MLL-ENL MLL-AF4 MLL-AF6 MLL-AF17 MLL-ARX MLL-AF1p MLL-AF1q	t(16;21)(p11;q22) AML(M7) t(10;11)(p12-p13;q23); t(10;11) t(7;12)(q36;p13) t(11;19)(q23;p13.1) inv[16] t(8;21) t(12;15)(p13;q25) t(8;21) t(10;11)(p12-p13;q14-q21) t(4;12)(q11-q12;p13). inv(16) (p13;q22) t(16;21)(p11;q22) t(6;9) (p23, q34). t(9;11)(p22;q23) (11q23) t(4;11)(q21;q23) t(6;11)(q27;23) t(11;17)(q23;q21) t(X;11)(q13;q23). t(1;11) (q21;q23)	Ichikawa H et al. <i>Cancer Res</i> 1994, <b>54</b> :2865 Borkhardt A et al. <i>Leukemia</i> 1995, <b>9</b> :1796 Shibuya et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 2001, <b>32</b> :1 Beverloo et al. <i>Cancer Res</i> 2001, <b>61</b> :5374 Rubnitz JE et al. <i>Blood</i> 1996, <b>87</b> :4804 Tobal K et al. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 1995, <b>91</b> :104 Miyoshi et al. <i>EMBO J</i> 1993, <b>12</b> :2715 Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, <b>93</b> :1355 Kusc R et al. <i>Leukemia</i> , 1994, <b>8</b> :735 Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, <b>93</b> :4804 Cools et al. <i>Blood</i> 1999, <b>94</b> :1820 Wijnenga C et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, <b>93</b> :1630 Panagopoulos I et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 1994, <b>11</b> :256 on Lindern M et al. <i>Mol Cell Biol</i> , 1992, <b>12</b> :1687 Super HJ et al. <i>Blood</i> , 1995, <b>85</b> :855 Schreiner SA et al. <i>Leukemia</i> 1999, <b>13</b> :1525 Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1993, <b>90</b> :7884 Tanabe S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, <b>15</b> :206 Prasad R et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1994, <b>91</b> :8107

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
	MLL self		Borkhardt A et al. <i>Oncogene</i> 1997, <b>14</b> :195
	MLL-CBP	t(11;16)(q23,p13)	So CW et al. <i>Leukemia</i> 2000, <b>14</b> :594
	AML1-ETO	t(8;21)	Busson-Le Comt M et al. <i>Leukemia</i> 1999, <b>13</b> :302
			So CW et al. <i>Cancer Res</i> 1997, <b>57</b> :1117
			Taki T et al. <i>Blood</i> 1997, <b>89</b> :3945
			Erickson P et al. <i>Blood</i> 1992, <b>80</b> :1825
MDS/AML (myelodysplasia/acute myeloid leukemia)	NPM-MLF1	t(3;5)(q25.1;q34)	Yoneda-Kato N et al. <i>Oncogene</i> 1996, <b>12</b> :265
CML (chronic myelogenous leukemia)	Bcr-Abl/p210	t(3;21)(q26;q22)	Ben-Neriah Y et al. <i>Science</i> 1986, <b>233</b> :212
	AML1-MDS1-EVI1 (AME)		Fears S et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1996, <b>93</b> :1642
BpALL (cell acute lymphoblastic leukemia)	TEL-AML1	t(12;21) (p13;q22)	Golub TR et al. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 1995, <b>92</b> :4917
MPD (myeloproliferative disease)	TEL-JAK2	t(9;12)(p24;q13)	Lacronique et al. <i>Science</i> 1997, <b>278</b> :1309
	TEL-PDGFbetaR	t(5;12)(q33,p13)	Jousset C et al. <i>EMBO J</i> , 1997, <b>16</b> :69
	TEL-TRKC	t(12;15)(p13;q25)	Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, <b>93</b> :1355
CML (chronic myelomonocytic leukemia)	involving PDGFbetaR	t(5;17)(q33;p13)	Magnusson et al. <i>Blood</i> 2001 <b>98</b> :2518
	HIP1/PDGFbetaR	t(5;7)(q33;ql1.2)	Ross TS et al. <i>Blood</i> 1998, <b>91</b> :4419
	TEL/PDGFbetaR	t(5;12)(q33,p13)	Tomasson MH et al. <i>Blood</i> 1999, <b>93</b> :1707
MALT (gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)	API2-MALT1	t(11;18)(q21;q21)	Motegi M et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, <b>156</b> :807
ALCL (anaplastic large cell lymphoma)	NPM-ALK	t(2;5)(p23;q35)	Waggott W et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, <b>89</b> :905
	SU-DHL-1	t(2;5)	Siminovitch KA et al. <i>Blood</i> 1986, <b>67</b> :391
	ATIC-ALK	inv(2)(p23q35)	Colleoni GW et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, <b>156</b> :781
		t(2;17)(p23;q25)	Maes et al. <i>Am J Pathol</i> 2001, <b>158</b> :2185
MPD (myeloproliferative disease)	NUP98-HOXA9	t(7;11)(p15;p15)	Nakamura T et al. <i>Nat Genet</i> 1996, <b>12</b> :154

APP (amyloid precursor protein) in sporadic Alzheimer's disease (AD) or Down's syndrome	APP+1 (38-kDa)		Hersberger et al. <i>J Neurochem</i> 2001 <b>76</b> (5):1308-14
primary pleural monophasic synovial sarcomas (SS)	SYT-SSX1 SYT-SSX2	t(X;18)(p11.2;q11.2) t(X;18)(p11.2;q11.2)	Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995, <b>14</b> :2333 Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995, <b>14</b> :2333
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFP)	COL1A1/PDGFB rearrangement	t(17;22)	O'Brien KP et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1998, <b>23</b> :187
ARMS (pediatric alveolar rhabdomyosarcoma)	EWS-FLII	t(11;22)(q24;q12)	Athale et al. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2001, <b>23</b> :99
ESFT (Ewing sarcoma family of tumors)	EWS-ERG	t(2;13) (q35;q14)	Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, <b>6</b> :146
DSRCT (desmoplastic small round cell tumors)	PAX3-FKHR	t(1;13)(p36;q14)	Fredericks WJ et al. <i>Mol Cell Biol</i> 1995, <b>15</b> :1522
MM (multiple myeloma)	PAX7-FKHR	t(11;22)(p13;q12)	Barr FG et al. <i>Hum Mol Genet</i> 1996, <b>5</b> :15
MPD (stem cell myeloproliferative disorder)	EWS-WTI	t(11;22) (q24;q12)	Benjamin et al. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1996 <b>27</b> (5):434-9
Ewing sarcoma (ES)-peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET)	EWS/FI-1	t(4;14)(p16.3; q32)	Fidelia-Lambert et al. <i>Hum Pathol</i> 1999, <b>30</b> :78
MLS (myxoid liposarcomas)	IGH-MMMSET	t(8;9)(p12;q33)	Malgeri et al. <i>Cancer Res</i> 2000 <b>60</b> :4058
	FGFR1 -CEP110		Guasch et al. <i>Blood</i> 2000 <b>95</b> :1788
	EWS-PEV	t(2;22)(q13;q22; t(3;18) (p2;1;q23) t(11;22;14)(q24;q12;q11)	Llombart-Bosch et al. <i>Diagn Mol Pathol</i> 2000, <b>9</b> :137
	EWS-FLII	t(21;22)(q22;q12)	Bonin G et al. <i>Cancer Res</i> 1993, <b>53</b> :3655
	EWS-ERG	t(12;21)(p12;q22)	Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, <b>6</b> :146
	ETV6/CBFA2	t(12;16) (q13;p11)	Fears S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, <b>17</b> :127
	FUS/CHOP	t(12;22;20)(q13;q12;q11)	Rabbitts TH et al. <i>Nat Genet</i> 1993, <b>4</b> :175
	EWS/CHOP		Zinsner H et al. <i>Genes Dev</i> 1994, <b>8</b> :2513

## Annexe B(1)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
248	G->A	129	C->A	189	C->G	217	Stop at 219	202	Ins
248	C->T	281	A->G	290	G->T	239	Stop at 259	247	Ins
282	C->T	293	Fr.	136	Stop at 169	187	G->C	171	Ins
175	G->A	157	DEL	201	Stop at 208	273	Stop at 343	203	Ins
196	C->T	161	C->A	275	Stop at 344	182	C->T	290	Stop at 303
213	G->A	195	A->T	132	Stop at 148	263	Stop at 344	233	del
234	T->C	197	G->C	176	Stop at 180	307	Stop at 344	210	Stop at 244
237	T->G	342	Fr.	191	del	261	Stop at 344	201	G->A
244	G->T	135	G->C	218	G->A	285	Stop at 344	92	Ins
256	A->G	145	T->A	234	T->A	159	G->A	44	Fr.
259	A->G	276	G->C	136	C->A	168	C->T	109	ins
					G->C/G-				G->A/G-
260	T->G	173	G->T	245	>A	230	C->T	279	>A
245	G->T	270	T->G	126	Stop at 148	228	A->C	168	Stop at 170
278	C->T	158	G->C	259	G->C	230	C->A	153	Stop at 178
134	T->A	152	Fr.	171	G->C	287	Stop at 300	247	C->A
194	C->T	132	G->T	197	T->A	269	Stop at 343	272	Stop at 305
273	G->A	288	A->C	236	T->G	227	Stop at 227	137	Stop at 169
309	C->T	247	A->T	239	C->A	231	Stop at 238	148	Stop at 180
274	T->A	273	G->C	288	A->T	275	G->C	157	Stop at 180
156	G->C	283	G->C	161	Fr.	142	T->C	191	Stop at 208
245	G->A	109	Fr.	164	Fr.	312	C->G	243	Stop at 260
193	A->G	174	G->C	142	Stop at 148	282	C->G/G->C	251	C->A
229	T->A	300	C->G	240	A->C	235	Stop at 244	242	C->A
237	G->A	205	A->G	137	T->C	156	Stop at 179	244	C->A
277	G->T	224	G->T	100	G->A	207	A->G	239	C->G
194	T->G	168	A->T	106	C->G	179	Stop at 246	142	T->A
242	G->C	167	Fr.	215	A->G	210	Stop at 214	248	C->A
246	G->C	136	C->G	246	Fr.	315	T->C	177	Stop at 246
68	G->T	164	A->C	117	G->A	229	Stop at 229	296	Fr.
147	T->A	179	C->G	271	Stop at 344	167	A->C	303	C->T
151	C->A	187	G->T	324	T->G	256	Stop at 343	140	C->A
209	A->T	201	Stop at 246	346	Fr.	176	Stop at 176	268	C->T
213	C->T	213	C->A	174	Stop at 246	309	Stop at 336	254	A->C
214	A->G	238	G->T	170	Stop at 177	270	Stop at 344	291	G->A
			T->G/C-						
248	G->T	113	>T	234	T->G	129	G->A	139	Stop at 148
266	G->T	143	G->T	354	A->G	46	Stop at 50	251	A->G
273	C->T	160	G->T	259	Stop at 344	160	T->G	221	Stop at 224
273	G->T	198	G->T	319	Stop at 344	56	A->T	237	A->T/G->T
282	C->G	203	G->T	332	Ins	74	Stop at 144	234	Stop at 234
334	G->T	238	T->A	340	Ins	118	A->G	215	T->A
342	C->T	272	G->C	177	del	257	del	191	T->A
132	A->C	276	Ins	179	T->A	192	G->T	290	C->A
249	G->C	277	T->G	190	Stop at 246	294	G->T/G->C	60	A->T
280	G->A	302	G->T	254	Ins	240	del	93	C->A
285	G->A	131	C->G	194	C->A	306	G->T	143	T->C/G->C
			C->G/G-						
241	C->T	168	A->G	172	T->A	175	>A	319	G->T
			G->T/T-						
249	G->T	258	G->T	173	>G	246	Stop at 261	110	Stop at 122
158	G->A	278	C->A	261	T->C	279	Stop at 305	190	T->G
163	T->C	285	G->C	266	A->G	146	T->G/G->T	192	C->G
176	G->A	287	G->A	199	Fr.	154	Stop at 169	126	T->G/A->G

## Annexe B(2)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
206	Fr.	294	Fr.	236	C->G	132	del	273	Stop at 305
234	A->G	236	Fr.	168	C->G	175	Stop at 175	266	Stop at 344
238	G->A	301	Ins	201	G->C	152	Stop at 165	64	Stop at 122
A->G/T->A									
254		228	A->G	203	Stop at 208	260	Stop at 262	103	C->A
					C->A/C-				
287	G->T	175	Fr.	250	>G	194	Stop at 246	343	A->G
143	Fr.	282	G->T	283	G->T	170	C->A	317	Stop at 344
205	A->T	152	Stop at 180	256	C->A	213	C->G	125	Stop at 148
262	Fr.	177	C->G	245	C->T	213	A->C	239	A->G/C->T
171	G->T	216	T->A	342	G->C	232	A->G	119	Fr.
126	C->G	232	T->G	243	G->A	294	G->C	162	T->G/C->G
138	Fr.	275	Stop at 305	296	A->G	240	T->A	12	C->A/C->G
223	C->T	216	G->T	68	G->C	223	C->G	247	C->G
274	G->T	137	Fr.	102	C->T	171	A->C	190	T->A
218	Fr.	251	T->G	104	G->C	328	T->G	240	T->C
246	A->G	252	Ins	117	G->C	150	C->T	315	C->T
250	Fr.	254	T->A	175	Stop at 246	252	C->A	313	C->T
143	T->C	49	G->C	138	Stop at 169	256	Stop at 342	42	G->T
173	G->A	53	G->T	215	T->G	200	Stop at 246	73	G->T
242	G->T	60	C->T	247	Stop at 262	239	del	231	C->A
190	Fr.	202	G->T	104	C->T	215	A->T	172	Stop at 173
246	T->C	204	A->G	297	A->C	147	Stop at 169	211	Stop at 214
157	G->T	265	T->A	252	T->C	276	G->A	150	Stop at 180
239	Fr.	135	T->C	276	C->T	210	A->C	145	C->A
240	A->T	147	G->A	349	A->C	182	T->C	335	C->G
					G->A/T-				G->A/A-
238	T->C	153	C->T	173	>G/G->T	161	G->A/C->T	285	>G
35	Stop at 42	170	G->T	225	G->C	83	C->A	85	Stop at 122
47	C->T	260	C->T	250	del	304	Stop at 344	98	C->T
89	Fr.	255	Stop at 263	224	A->G	225	ins	113	C->T
102	Fr.	139	G->C	166	T->A	314	Stop at 344	87	Stop at 148
141	C->G	234	A->C	156	C->A	301	A->G	97	C->T
144	C->T	152	C->A	291	A->G	224	G->A	217	Stop at 246
146	G->A	170	C->T	305	A->G	112	C->G	226	G->T
158	G->T	175	G->C	306	A->T	163	C->A	278	T->A
161	G->A	240	A->G	296	C->T	299	T->A	145	C->T
164	G->T	259	G->T	267	del	251	del	133	Stop at 148
165	Ins	87	Fr.	151	Stop at 169	162	Stop at 180	136	A->C
176	C->G	142	Fr.	228	Stop at 238	44	G->T	239	A->T/C->A
									G->A/C-
191	Fr.	175	C->G	165	Stop at 180	177	C->A/C->T	245	>A
215	G->T	126	A->G	176	C->A	236	A->C	252	T->A
									G->A/C-
217	G->T	128	T->G	192	A->G	243	T->C	244	>A
220	A->G	128	C->T	167	Ins	137	G->A	299	Stop at 305
224	G->C	134	T->C	166	T->C	218	G->C	305	A->T/G->A
242	C->G	172	Fr.	120	A->G	277	G->C	310	A->C
259	A->T	237	T->A	150	C->A	54	Fr.	322	C->G
267	G->C	193	A->C	155	A->C	40	Ins	323	Stop at 344
291	A->T	213	Fr.	203	Stop at 246	156	Stop at 166	315	C->G
298	G->T	246	G->A	221	A->G	168	C->G/A->T	308	G->C
182	C->A	235	Fr.	50	Stop at 109	249	G->T/G->T	323	T->G
233	Stop at 239	329	Fr.	191	Stop at 243	158	C->A	201	T->A

## Annexe B(3)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
173	T->C	155	A->G	205	T->C	209	G->T	190	T->C
251	A->C	7	G->C	210	Stop at 246	184	Stop at 207	278	T->C
219	Fr.	56	G->T	110	C->G	146	G->T	305	G->C
280	A->T	104	Fr.	166	C->A	250	C->A	176	del
			G->A/G-						
126	T->A	245	>A	269	G->T	74	Stop at 122	217	T->G
132	G->C	317	C->T	155	Stop at 179	225	del	174	A->C
181	C->T	125	G->A	155	Stop at 169	253	C->A	289	C->G
184	G->T	214	Fr.	156	Stop at 169	269	INS	234	C->G
220	T->C	248	G->C	162	C->T	184	T->C	232	A->C
266	G->A	307	Ins	196	A->G	304	T->G	317	A->T
279	G->A	152	G->T	213	Stop at 246	204	A->C	132	Fr.
305	Ins	178	C->G	214	C->T	66	Stop at 145	299	Fr.
220	A->C	253	C->T	269	C->T	259	Stop at 263	158	C->G/G->T
284	A->C	270	T->C	287	A->G	263	Stop at 271	142	Stop at 169
280	G->C	281	C->A	313	C->G	280	Stop at 344	203	Stop at 207
	Stop at								
172	231	216	Fr.	108	Stop at 144	237	Stop at 246	248	G->C/G->C
	Stop at								
174	176	131	Fr.	321	A->G	289	C->A	256	A->C
224	Ins	141	Ins	244	C->T	315	Stop at 344	262	Stop at 343
	Stop at								
251	344	140	Fr.	198	Stop at 246	312	C->T	301	Stop at 343
261	del	163	T->A	135	Ins	145	C->G	335	G->A
181	G->A	178	A->C	187	Stop at 246	169	G->T	179	Fr.
265	C->T	186	G->T	264	del	184	G->A	341	Stop at 344
272	T->C	208	A->T	52	C->T	364	G->A	103	C->G
136	C->T	255	Fr.	141	G->C	144	del	159	Stop at 179
281	G->T	307	G->A	167	A->G	146	Stop at 169	189	Stop at 246
316	C->T	130	T->G	84	C->T	190	C->A	274	Stop at 304
130	C->G	356	G->T	122	Stop at 169	249	A->C	149	Fr.
234	C->A	43	T->C	140	A->T	214	T->A	183	Stop at 183
368	Fr.	159	G->C	153	Ins	204	G->A	227	Stop at 245
							G->A/C-		
301	Fr.	280	Ins	173	Fr.	242	>G	292	Stop at 343
148	Fr.	327	Fr.	186	Fr.	208	Stop at 241	178	A->G
176	G->T	87	C->A	152	C->G	158	Stop at 180	251	Stop at 343
152	C->T	156	G->T	171	A->G	217	Stop at 221	252	Stop at 263
248	C->G	158	C->G	180	G->T	262	Stop at 344	64	Fr.
255	T->G	161	G->T	202	G->A	239	Stop at 246	89	Stop at 122
271	Fr.	173	Stop at 180	227	T->G	205	Stop at 246	108	Stop at 122
274	Fr.	199	G->T	298	G->A	214	T->C	110	Ins
225	G->A	144	Fr.	303	G->A	297	ins	124	Stop at 124
176	T->A	233	Fr.	261	Ins	268	Fr.	285	del
135	Fr.	275	T->G	276	C->G	256	A->T	342	del
135	C->G	162	T->G	305	Fr.	223	C->A	313	A->T
151	C->T	178	Fr.	117	Stop at 122	26	Stop at 43	217	T->A
159	C->T	256	Fr.	155	Stop at 177	186	A->T	167	Stop at 169
179	A->G	225	Fr.	277	T->A	214	Stop at 246	278	C->T/T->C
306	C->T	148	T->A	298	A->C	245	C->A	290	Stop at 304
174	G->A	187	G->A	141	C->T	287	G->C	173	Stop at 173
			C->A/C-						
208	Fr.	250	>A	115	T->C	96	C->T	259	C->T
126	Fr.	254	T->G	119	G->A	164	Stop at 166	288	T->A
173	del	257	T->C	120	Fr.	255	Ins	207	T->A

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
192	C->T	275	T->C	127	T->A	275	del	197	Stop at 208
209	Fr.	216	>T	133	Fr.	284	ins	214	A->T
216	T->G	149	T->C	144	A->T	161	G->C	127	C->G
258	G->A	240	G->T	187	T->C	246	A->T/G->T	337	G->C
282	G->C	65	A->T	205	T->A	199	G->C	102	Stop at 122
308	Fr.	125	C->T	209	A->G	195	Stop at 246	187	Stop at 202
332	Fr.	166	C->T	237	A->T	275	Fr.	100	A->G
173	T->G	242	C->T	337	G->T	283	Stop at 305	140	Stop at 143
249	Fr.	263	A->C	342	G->A	233	ins	176	Stop at 179
275	G->A	139	G->T	377	C->A	127	Stop at 169	235	Ins
294	G->T	165	A->T	93	C->T	138	G->A	250	Stop at 262
316	Fr.	241	T->G	202	C->T	208	A->T/C->T	284	Stop at 305
159	C->A	255	T->A	199	Stop at 246	106	del	132	G->A
118	Ins	265	Fr.	252	C->T	245	G->C/G->T	129	C->T
277	G->A	279	Fr.	254	C->T	212	Stop at 246	210	C->T
244	G->C	241	Fr.	262	G->A	133	G->A	232	C->T
264	Fr.	151	C->G	263	A->G	124	T->C	257	C->T
C->T/C->T									
278	>T	156	Fr.	274	Stop at 344	51	Stop at 122	164	Stop at 169
177	C->T	170	A->T	293	Stop at 344	170	G->A	249	del
179	C->T	204	G->T	156	C->G	150	del	187	Fr.
281	C->T	249	A->G	157	Stop at 169	85	Stop at 143	210	Fr.
141	G->A	280	G->T	92	C->T	195	T->A	207	T->C
Stop at 344									
283	344	281	A->C	201	G->T	314	Stop at 338	226	G->C
Stop at 148									
136	G->A	94	T->A	202	Stop at 246	307	Stop at 340	168	C->G/C->G
286	C->A	153	C->A	222	C->T	67	Stop at 122	185	A->G
109	C->A	172	T->C	223	Stop at 246	255	Stop at 344	198	Stop at 208
164	A->G	173	T->A	264	Stop at 344	163	del	208	G->C
C->A/G->A									
238	G->C	296	C->G	273	>A	191	Stop at 246	331	A->C
110	G->T	284	A->G	316	C->A	255	Stop at 257	320	Stop at 336
A->C/G->A									
113	T->G	135	G->T	271	Ins	262	Stop at 263	331	>A
162	C->G	31	G->A	129	Fr.	264	C->A	338	T->A
183	C->G	72	Fr.	192	Ins	348	G->T	280	Fr.
Stop at 344									
287	91	G->A	307	G->T	232	Stop at 246	290	Fr.	
152	G->A	110	Fr.	220	T->A	170	ins	297	Fr.
138	C->T	154	Fr.	285	A->G	114	T->A	297	C->G
278	C->G	158	Fr.	226	G->A	343	G->T	136	Stop at 164
236	T->C	167	C->T	137	Ins	26	Stop at 36	149	Stop at 180
237	A->G	178	Stop at 180	259	Ins	137	G->T	221	Stop at 246
289	T->A	195	Stop at 208	234	Fr.	145	G->C	228	ins
237	G->T	197	G->A	135	del	146	T->C	243	Stop at 340
136	Ins	199	G->A	102	Stop at 116	286	A->T	292	Stop at 304
G->A/A->G									
99	147	227	Ins	324	>G	296	A->T	328	del
Stop at 169									
134	169	248	>T	27	Fr.	164	G->A	338	Stop at 346
T->C/G->T									
242	T->C	265	>T	162	del	148	T->G	243	A->C
193	C->T	272	T->A	277	Ins	274	del	348	T->A

Tableau 3

Annexe B(5)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
188	Fr. Stop at	274	T->G	135	T->G	211	Stop at 215	304	C->T
152	169	349	Fr.	69	C->G	239	A->T	228	G->T
57	Fr.	203	Fr.	242	T->G	313	ins	370	A->C
281	C->G Stop at	205	T->G	157	G->A	327	T->G	149	C->T/C->T
260	263	205	A->C	198	G->C	211	C->A	158	C->T/G->A
132	A->T Stop at	246	A->T	157	T->G	246	Stop at 246	240	G->A
249	263	282	Stop at 305	279	G->C	163	C->T	258	Stop at 263
167	G->T	133	A->C	134	Ins	252	del	317	C->A
17	A->T	162	A->T	239	Stop at 263	129	del	262	T->A
24	A->T	174	A->T	168	Stop at 169	215	G->C	263	A->T
175	C->T	253	C->G	134	Fr.	253	A->C	163	T->G
358	G->A	131	A->G	253	A->T	274	Ins	312	Fr.
175	Ins	137	T->A	254	A->T	154	C->A	301	C->A G->A/G-
115	C->T	141	Fr.	247	A->G	183	C->T	226	>A
103	Fr.	157	T->A	235	A->T	225	T->A	200	A->C/A->C
237	Fr.	157	Fr.	176	Stop at 243	149	ins	207	G->C
250	C->T	176	Ins	163	Stop at 169	171	Fr.	226	Stop at 227
365	A->G	240	Fr.	248	Stop at 344	287	A->T	266	
271	G->A	274	T->C	289	Stop at 304	133	G->T	113	del
320	G->C	46	Fr.	163	Fr.	137	C->A	226	Fr.
349	G->T	112	Fr.	207	Fr.	148	G->T	94	C->A
126	del	295	C->T	251	A->T	246	A->C	127	Fr.
36	G->A	193	T->A	112	Stop at 120	251	T->C	133	Stop at 145
76	Fr.	221	G->T	120	Stop at 122	273	T->C	153	Stop at 180
241	C->G	227	Fr.	231	C->T	297	C->A	75	C->T
281	G->C	241	C->A	212	Stop at 214	192	G->A	116	Stop at 122
244	G->A	281	G->A	179	A->C	244	C->G	184	del
218	T->G	316	Ins	174	G->T	221	Stop at 222	106	Stop at 122
256	344 A->C/G-	344	Fr.	232	del	243	T->A	69	Stop at 147
280	>C	145	T->G	173	Stop at 195	308	C->G	298	Stop at 344
258	A->G	145	T->C	273	Stop at 344	189	C->A	182	ins
270	T->A	194	T->C	143	T->A	239		133	del
176	T->G	162	A->G	161	C->T	142	C->G	163	Stop at 168
171	231 Stop at	315	Ins	72	Stop at 120	295	C->A	174	del
251	263	203	T->A	265	del	156	Stop at 168	330	T->G
337	C->T	273	Ins	214	Stop at 214	213	Stop at 245	125	C->G
266	G->C	62	G->T	107	Stop at 147	243	Stop at 244	258	Stop at 344
203	G->C Stop at	71	Fr.	317	Ins	289	C->T	330	Stop at 335
241	252	128	Fr.	165	C->A	211	del	113	T->C
193	A->T	203	T->C	99	Stop at 122	220	Stop at 244	265	T->G
255	A->G	254	C->G	36	C->T	229	T->G	126	T->C
194	C->G Stop at	282	Fr.	245	Ins	253	del	214	Stop at 218
342	342	258	G->C	76	C->T	302	Stop at 303	284	C->T
55	Ins	217	Fr.	160	T->A	208	A->G	96	ins
257	C->G	139	A->C	165	A->C	212	Stop at 244	62	Stop at 121

Tableau 3

Annexe B(6)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
282	ins	215	A->C	269	Fr. G->T/C-	129	Stop at 145	285	A->C
245	G->C	243	Ins	245	>A	190	del	358	G->T
209	ins	295	Fr.	208	G->A	216	Stop at 221	122	G->A
239	ins	285	A->T	236	C->T	275	Stop at 304	69	Stop at 122
179	T->G	170	Stop at 179	294	G->A	150	ins	155	C->T/C->G G->A/C-
314	C->T	208	Stop at 246	251	Fr.	188	C->G	245	>G
155	C->T	209	Stop at 214	215	Ins	220	Ins	181	C->G
	Stop at								
249	344	240	Stop at 263	154	C->T	292	A->C	185	Ins
116	C->G	141	G->T	293	G->C	305	G->T	52	Stop at 56
163	A->G	151	Fr.	161	C->G	48	A->T/C->T	112	Stop at 122
173	G->C	182	Stop at 246	56	G->A	154	C->G	165	Stop at 169
255	C->T	140	A->G	139	G->A	150	Fr.	323	del
255	C->G	142	C->T	222	G->C	329	C->A	67	C->G
218	T->C	169	T->A	302	Stop at 344	80	C->T	148	A->T
	Stop at								
301	344	170	A->G	144	Stop at 169	243	T->G	230	Stop at 246
271	A->T	271	A->G	166	T->G	104	Stop at 148	95	Stop at 148
286	A->G	331	C->T	149	T->A	117	Stop at 148	276	Stop at 286
294	A->G	194	Stop at 245	204	del	138	C->A	249	Stop at 342
	T->G/T-								
264	C->T	113	>G	127	C->A	248	C->T/G->C	208	del
235	A->G	165	C->T	289	T->C	167	G->A	163	Stop at 163
249	A->T	176	Stop at 246	261	A->G	214	C->G	213	A->G
216	G->A	207	T->G	269	A->G	272	Fr.	282	Stop at 304
215	G->A	297	C->T	128	Stop at 169	186	A->G	295	Stop at 344
272	G->A	141	T->G	159	Stop at 169	147	Ins	160	del
	Stop at								
267	344	181	G->C	204	Ins	261	T->G	233	A->T
242	G->A	229	Fr.	242	Stop at 242	240	T->G	186	T->C
195	T->C	276	Fr.	237	del	288	Fr.	243	T->C/G->A
172	G->T	149	Stop at 169	284	Stop at 304	286	A->G/A->T	142	C->A
239	A->G	193	C->G	331	G->T	126	Stop at 169	144	G->T
262	G->T	293	Stop at 304	130	T->A	182	Fr.	231	Fr.
255	T->C	147	Fr.	39	C->T	298	Fr.	254	Fr.
286	A->C	286	G->T	352	G->C	220	T->G	266	ins
283	G->A	287	Stop at 303	209	Stop at 246	269	G->A	258	A->C
190	C->T	293	G->A	90	C->T	232	Fr.	239	Stop at 261
154	G->A	295	T->C	111	G->A	131	del	262	G->C/G->C
	Stop at								
272	344	215	Fr.	119	C->T	261	Fr.	296	Stop at 334
143	G->A	333	Fr.	141	T->C	111	T->A	284	del
271	A->C	28	A->C	202	T->C	285	Fr.	150	A->C
133	T->A	67	C->T	326	A->G	266	G->A/A->T	225	G->T
174	Fr.	288	A->G	36	G->T	162	Stop at 169	247	Fr.
132	A->G	276	del	68	A->G	208	Ins	322	C->T
252	Fr.	292	Fr.	117	G->T	250	Ins	85	Stop at 117
330	T->A	189	C->T	145	G->T	130	Stop at 169	86	ins
	G->A/T-								
179	C->A	210	A->G	215	>A	289	Fr.	189	Fr.
309	C->G	217	T->C	325	G->A	198	Fr.	315	Fr.
212	ins	135	Stop at 169	112	G->A	302	Fr.	169	Stop at 180
175	G->T	165	A->G	308	G->A	137	C->T	245	G->T/G->T

Tableau 3

Annexe B(7)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
153	C->G C->G/G->T	234	del	63	C->T	191	Ins	175	C->A/G->C/C->G
145	Fr.	218	del	104	A->T	186	G->A	71	C->T
277	G->T	100	C->T	212	T->C	237	ins	72	Stop at 148
275	C->T	169	G->A	217	G->A	230	A->G	98	T->A
110	T->A	158	Stop at 179	328	T->C	184	A->G	287	Stop at 304
232	C->A/C->A/C->T	143	Stop at 169	45	C->T	157	ins	162	A->G/C->T
151	>T	200	Ins	299	G->C	95	T->A/T->G	130	T->C
218	G->T	185	Stop at 246	111	T->C	314	Fr.	215	Stop at 243
139	A->G	11	G->A	127	T->C	306	A->G	204	Stop at 207
250	C->G	217	G->C	162	Ins	45	C->A	315	Stop at 336
280	A->C	72	Stop at 122	360	G->T	100	Fr.	33	Stop at 43
127	C->T	105	G->T	257	Ins	162	Fr.	41	Stop at 43
176	G->C	221	G->A	341	T->G	319	Fr.	80	Stop at 120
274	G->C	253	A->G	242	Stop at 246	113	Fr.	96	Stop at 147
246	T->G	300	Stop at 344	262	del	126	C->A	207	Stop at 212
229	Stop at 238	250	Stop at 342	257	T->G	196	Stop at 246	215	Stop at 245
247	A->C	135	T->A C->T/C->T	229	T->C	175	>G	224	Stop at 246
290	G->A	159	>T	196	G->A	182	T->G	260	del
219	Stop at 246	249	G->A	200	A->G	190	C->G	276	Stop at 339
88	122	198	A->G	278	Stop at 344	141	Stop at 148	290	Stop at 339
254	T->C	238	T->G	144	G->C	166	Stop at 180	300	Stop at 343
283	C->G	243	A->T	158	Stop at 169	345	Stop at 369	51	Stop at 121
299	G->A	259	G->A	252	Stop at 344	192	C->A	301	Stop at 303
346	G->A	268	A->G	241	Stop at 261	65	Fr.	236	A->C/C->G
116	T->C	287	Fr.	282	>A	185	G->T	83	C->T
150	A->G	302	G->A	276	G->T	181	C->A	237	T->C
95	T->C	189	G->C	196	C->A	190	Stop at 208	156	ins
54	T->A	212	Fr.	193	T->C	155	C->G	128	C->G
256	C->T	51	G->T	160	A->C	242	G->T/C->T	243	T->G/G->C
309	C->A	160	G->C	243	A->G	269	A->T	133	A->G
109	T->C	207	Ins	206	Stop at 246	283	Fr.	125	C->A
265	T->C	147	T->G	194	T->A	189	G->A	62	A->G
139	Stop at 169	177	Fr.	212	T->A	244	G->A/G->C	54	C->T
154	G->T	121	Fr.	169	A->G	138	Stop at 148	84	C->G
179	A->T	147	T->C	183	T->C	188	Stop at 208	202	G->C/T->G
255	del	160	A->G	77	C->G	246	del	319	A->C
342	Stop at 344	230	Fr.	188	Ins G->T/C->T	180	G->C	138	C->G
11	G->C	237	A->C	158	>T	175	del	229	T->A/G->A
121	122	47	Stop at 121	194	Stop at 207	290	Stop at 301	101	Stop at 122
34	ins	78	Fr.	253	Ins	271	del	278	Stop at 304
53	G->A	81	Stop at 122	360	Stop at 369	156	Stop at 180	339	Fr.
144	A->C	108	Stop at 146	191	C->G	69	C->A	303	G->T
280	A->G	110	G->C	141	T->A	112	C->A	247	Stop at 344

Tableau 3

Annexe B(8)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
326	G->T	156	C->T	303	A->T	193	C->A	299	Ins
	Stop at								
332	344	217	del	49	Ins	222	Fr.	293	del
256	Ins	242	T->A	62	Stop at 141	228	Stop at 245	247	Stop at 343
283	C->T	245	Stop at 340	103	del	145	del	5	C->T
232	T->C	251	Ins	105	del	148	Stop at 167	123	C->T
184	Fr.	91	G->T	121	del	140	Stop at 168	126	C->T
273	C->G	136	A->G	124	Ins	171	Stop at 180	320	G->A
133	T->C	146	G->C	124	Stop at 167	304	Fr.	356	G->A
272	G->T	164	A->T	338	Stop at 343	159	ins	379	G->A
293	G->T	194	Fr.	336	G->T	261	G->A	154	Stop at 180
267	G->A	255	A->T	124	C->G	304	A->G	164	G->C
325	G->T	339	Ins	284	A->T	222	G->T	75	C->G
71	Ins	35	G->T	144	G->A	291	G->C	163	Stop at 165
120	A->T	213	G->T	227	C->T	147	T->A/T->A	238	Stop at 244
151	Ins	261	Stop at 263	208	G->T	216	G->C	8	C->T
307	Fr.	299	T->C	228	G->A	91	Ins	15	A->C
108	Fr.	204	A->T	196	G->T	311	A->C	61	A->G
257	T->A	47	Fr.	195	C->G	334	Stop at 344	72	C->T
	Stop at								
257	344	178	C->A	272	T->G	211	T->C	102	ins
138	G->T	257	G->A	53	G->C	197	G->T	104	G->T
155	C->A	341	C->T	290	C->G	202	C->A	106	A->G
	A->T/A-								
167	C->A	290	C->T	292	>T	219	C->A	365	C->T
174	A->G	169	T->C	245	Stop at 246	228	G->C	10	C->T
181	G->T	233	C->T	188	Stop at 246	163	A->C	21	C->T
	G->C/A-								
241	T->A	198	G->A	288	Stop at 344	271	>G	361	G->A
305	A->T	200	Fr.	176	Fr.	238	Fr.	364	C->T
273	C->A	228	C->G	148	Stop at 179	206	T->A	385	T->C
219	C->T	236	C->A	161	Stop at 169	52	del	307	A->G
	G->T/C-								
251	C->G	245	>T	211	Stop at 246	94	Stop at 122	161	G->T/C->T
233	C->G	249	Ins	244	Stop at 246	236	Stop at 236	241	Stop at 263
	Stop at								
215	246	251	T->A	247	del	107	C->A	327	Stop at 335
216	Ins	258	Fr.	260	Stop at 344	106	Fr.	157	T->C
344	T->C	278	Ins	216	T->C	69	Fr.	132	Stop at 169
213	G->C	279	Ins	231	A->T	204	Fr.	221	A->C
82	C->T	296	A->C	208	C->A	305	A->C/G->T	184	G->C
151	del	255	Stop at 343	301	C->G	269	Stop at 344	157	Stop at 179
180	G->A	290	Stop at 344	208	C->G	230	Stop at 238	289	Stop at 305
337	G->A	137	Stop at 145	237	G->C	227	Stop at 228	105	G->C
281	A->T	155	Fr.	243	G->C	363	G->A	215	Stop at 221
133	T->G	206	Ins	159	G->T	253	Fr.	179	Stop at 180
236	del	242	Ins	33	Ins	250	Stop at 344	128	Stop at 148
306	G->C	300	Fr.	192	del	259	C->A	256	Stop at 263
227	T->A	191	T->C	312	C->A	167	del	131	Stop at 169
138	G->C	191	C->A	321	Stop at 344	173	Stop at 246	143	Stop at 167
	C->G/C-								
178	246	246	T->A	283	>G	313	Fr.	158	C->T/G->T
	C->T/A-								
213	>G	258	A->T	285	G->T	346	Ins	207	A->T
191	Stop at	143	Ins	283	C->A	293	Ins	245	Stop at 262

Tableau 3

Annexe B(9)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
207		207		207		207		207	
236	A->G	159	Fr.	216	del	224	A->T	258	Stop at 291
196	G->C	165	Stop at 178	318	C->T	158	Stop at 167	266	Stop at 271
156	G->A	168	Ins	119	G->C/C->G/C->G	154	Stop at 167	284	Stop at 344
339	G->T	169	del	344	T->G	283	Stop at 304	285	ins
166	C->G	195	T->G	216	Stop at 246	284	C->A	290	ins
184	Stop at 246	191	C->T	240	G->C	176	G->T/C->T	294	Stop at 344
279	Stop at 344	152	Ins	306	Stop at 344	47	C->T/C->T	308	Stop at 344
140	C->T	168	A->C	210	A->T	151	C->T/C->T	49	Stop at 50
282	C->A	209	G->C	198	A->T	88	C->T/C->T	254	Stop at 260
162	T->A	209	G->A	273	Fr.	71	C->A	301	Stop at 305
251	C->T	214	T->G	138	del	162	T->C	311	Stop at 344
241	Stop at 246	166	Fr.	171	Stop at 173	180	A->G	320	Stop at 344
248	G->A/G->A	265	Stop at 344	174	Ins	150	Stop at 163	324	Stop at 344
362	369	163	C->G	209	A->C	218	Stop at 219	244	Stop at 263
81	C->T	182	T->A	208	Stop at 215	218	ins	265	C->A
224	>A	211	Ins	285	Stop at 304	228	C->A	222	Stop at 246
197	T->G	236	T->A	286	G->C	248	Fr.	296	C->A
301	C->T	267	C->T	130	C->A	282	G->A/G->T	205	ins
157	G->C	148	G->A	201	Fr.	61	A->T	77	Fr.
282	G->A	133	Stop at 169	330	Stop at 344	75	T->C	86	C->T
276	C->A	174	Stop at 179	131	Stop at 148	76	G->A	112	C->T
250	C->T/C->T	239	A->C	236	Stop at 239	295	C->G	320	ins
279	G->T	244	Fr.	236	Ins	340	G->A	125	G->T
219	C->T/C->T/C->T	271	G->T	238	del	144	A->G	266	Fr.
152	>T	278	Fr.	313	Stop at 334	126	T->G	135	Stop at 148
157	C->T	171	G->A	240	Stop at 262	234	T->C/C->G	316	Stop at 336
158	C->T	229	G->A	266	del	165	Fr.	234	T->A/C->A
222	C->T/C->G/C->A	161	>A	276	Stop at 344	101	A->T	233	C->T/A->C
195	C->T	168	C->A	166	Ins	254	Stop at 344	206	T->A/G->T
291	G->T	241	T->C	150	Stop at 169	217	>A	226	C->A
192	A->T	154	Ins	222	C->A	169	Fr.	302	G->C
333	G->A	177	>T	218	T->A	167	A->T	260	C->G
369	del	202	G->C	228	C->T	148	A->C	220	A->G/T->A
203	G->A	250	>G	141	C->A	155	Stop at 180	233	Stop at 246
232	C->G	261	A->T	221	G->C	195	del	325	G->C
188	G->A	303	G->C	226	C->T	248	del	185	A->T
224	Fr.	182	G->A	215	T->C	275	T->A	186	Stop at 208
199	A->G	177	C->A	85	C->T	230	Stop at 239	184	Stop at 185
277	T->C	271	G->C	89	C->T	303	Stop at 344	187	Stop at 208
176	T->C	292	A->T	101	A->G	279	del	234	C->T
227	T->C	300	C->T	132	A->T/A-	153	Fr.	235	Stop at 239

Tableau 3

## Annexe B(10)

Tableau 5

Annexe C

Accession #	Mutation type	Pathogenicity	Proven Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External Genitalia	Family history	Reference
			hot	Amino acid	Amino acid	Poly Gly #	Poly Bmax	Comments	rearing	
			Domain	Base	Base	Gln	k			
0001	PAIS	Substitut.	1 Nterm	*	002	Glu $\Rightarrow$ Lys	high	20-50% reduction in mutant protein	Male	Ambiguous
0002	CAIS	Insertion	1 Nterm	4	<u>GAA</u> $\Rightarrow$ <u>AAA</u>	zero		1 nt insertion causing frame shift & stop in Codon 180	Female	Normal
0003	Prostate cancer	Substitut.	1 Nterm	051	Gly $\Rightarrow$ 0			Also Phe891Leu (TTT to CCT) mut.	Male	Normal
				054	GGC $\Rightarrow$ +C			Somatic mutation		
				523	Leu $\Rightarrow$ Ser			30 nt. deletion	Male	Normal
					TTG $\Rightarrow$ TCG	$\Rightarrow$		Somatic mutation		
						$\Rightarrow$				
0004	Laryngeal cancer	Deletion	1 Nterm	057				Somatic mutation	Male	Normal
0005	Prostate cancer	Substitut.	1 Nterm	057	Leu $\Rightarrow$ Gln			3 affected siblings - normal CAG = 23	Male	Normal
				532	CTG $\Rightarrow$ CAG					
0411	Mental Retard.	Deletion	1 Nterm	058	$\Rightarrow$	8	normal normal	Expansion of polyglutamine repeat	Male	Normal
0006	Kennedy Syndrome	Insertion	1 Nterm	058-078	$\Rightarrow$	>40				
					$\Rightarrow$					
0007	Prostate cancer	Deletion	1 Nterm	058-078	$\Rightarrow$	18		Contraction of poly Gln repeats (24 to 18)	Male	Normal
0324	Prostate cancer	Deletion	1 Nterm	058-078	$\Rightarrow$	22		Deletion of 1 poly Gln repeat (23-22)	Male	Normal
0325	Prostate cancer	Insertion	1 Nterm	058-078	$\Rightarrow$	22		Somatic mutation		
					$\Rightarrow$			Insertion of 1 poly Gln repeat (21-22) in 2 diff patients. Somatic mutation	Male	Normal

Accession #	Mutation	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family	Reference
Phenotype	type	hot Amino acid	Base	Poly Gln #	Poly Bmax	Genitalia	history	Reference
		spot	Base			rearing		
0495	Prostate cancer	Deletion	1 Nterm	058-078	≥	18	Male	Wallin et al; J Pathology 189: 559-653, 1999
0008	CAIS	Substitut.	1 * Nterm	060 540	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG	low	Normal	neg Zoppi et al; J Clin Inv 19:1105, 1993
0409	CAIS	Insertion or deletion	1 Nterm	060 542	Gln ⇒ Gln CAG ⇒ CAAG	normal high	Female	pos Zhu et al; J Clin Endocrinol & metab 84: 1590-1594, 1999
0009	Prostate cancer	Substitut.	1 Nterm	064	Gln ⇒ Arg CAG ⇒ CGG		Male	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0416	CAIS	Insertion	1 Nterm	085 550	Gln ⇒ Gln CAG ⇒ CAAG	25 zero	Normal	Gottlieb et al; Hum Mutat 14: 527-539, 1999
0529	CWR22R Prost. CA Cell line	Substitut.	1 Nterm	91 635	Glu ⇒ Asp ⇒	19	Female	Chelski et al; The Prostate 47: 66-75, 2001
0417	CAIS	Deletion	1 Nterm	102 668	Pro ⇒ Pro CCAC ⇒ CCG	25 zero	Male	neg Gottlieb et al; Hum Mutat 14: 527-539, 1999
0010	Prostate cancer	Substitut.	1 Nterm	112 698	Gln ⇒ His CAG ⇒ CAT		Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0418	CAIS	Substitut.	1 Nterm	113 699	Gln ⇒ Stop CAA ⇒ TAA	27	Female	Gottlieb et al; Hum Mutat 14: 527-539, 1999
0417	CAIS	Deletion	1 Nterm	125 738	Pro ⇒ Pro CCAC ⇒ CCG	24 zero	Normal	Gottlieb et al; Hum Mutat 14: 527-539, 1999
0011	CAIS	Deletion	1 Nterm	127 743	Arg ⇒ Arg AGAA ⇒ AGG		Female	neg Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0436	CAIS	Deletion	1 Nterm	127 743	Arg ⇒ Arg AGAA ⇒ AGG		Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0012	CAIS	Deletion	1 Nterm	140	⇒		Female	Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996



Pathogenicity	Accession #	Mutation type	Proven CpG Position	Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
				hot spot	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
Pathogenicity	Accession #	Mutation type	Proven CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding								
0328	Normal	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0329	Normal	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Hjort et al; Eur J Pediatr 153: 317-321, 1994
0330	Normal	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Lu et al; Clinical Genetics 49: 322-324, 1996
0377	Normal	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0396	Normal	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0378	MAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0421	CAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Female	Normal			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0422	CAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Female	Normal			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0423	PAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Ambiguous			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0424	PAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Ambiguous			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0425	MAIS	Substitut <sub>1</sub>	211 Nterm	Glu $\Rightarrow$ Glu	GAG $\Rightarrow$ GAA					Male	Normal			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0379	MAIS	Substitut <sub>1</sub>	*	Gly $\Rightarrow$ Arg	GGG $\Rightarrow$ AGG					Male	Normal			Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0380	Normal	Substitut <sub>1</sub>	214 Nterm	Gly $\Rightarrow$ Arg	GGG $\Rightarrow$ AGG					Male	Normal			Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG Position	Change Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Family history	Reference
		hot Exon	hot spot	Base	Poly Gly #	Poly Bmax	External rearing	Genitalia
		Domain	Exon	Base		k		
0016	CAIS	Insertion	1	Nterm	215	Ala $\Rightarrow$ Gly GCT $\Rightarrow$ GGCT		
0548	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	222	Asn $\Rightarrow$ Asp <u>A</u> AT $\Rightarrow$ <u>G</u> AT	Female	neg Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0531	MAIS	Substitut	1	*	1026	Asn $\Rightarrow$ Lys AAC $\Rightarrow$	Male	Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0350	CAIS	Substitut	1	*	233	Leu $\Rightarrow$ Pro CTG $\Rightarrow$ C <u>CG</u>	Normal	Giwerzman et al; Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001
0017	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1061	Met $\Rightarrow$ Thr ATG $\Rightarrow$ ACG	Female	Tanaka et al; Gynocol Endocrinol 12: 75-82, 1998
0018	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1126	Pro $\Rightarrow$ Ser CCA $\Rightarrow$ TCA	Male	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0019	CAIS	Deletion	1	266	1149	zero	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0556	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1178	Gly $\Rightarrow$ Gly GGAA $\Rightarrow$ GGG	Female	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0550	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1250	Ser $\Rightarrow$ Arg AG <u>C</u> $\Rightarrow$ AG <u>A</u>	Normal	Yu et al; Sheng Wu Hua Xue 32: 459-462, 2000
0398	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1334	Ser $\Rightarrow$ Pro TCC $\Rightarrow$ CCC	Male	Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0020	CAIS	Substitut	1	Nterm	1359	Pro $\Rightarrow$ Leu CCG $\Rightarrow$ CTG	Normal	Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993
0021	CAIS	Substitut	1	Nterm	1381	Somatic mutation Stage 3 tumor	Male	neg Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0338	MAIS	Substitut	1	Nterm	1353	Glu $\Rightarrow$ Stop GAG $\Rightarrow$ TAG	Female	pos Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995
					371	Gly $\Rightarrow$ Stop GGA $\Rightarrow$ TGA	Normal	Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
					1474	Pro $\Rightarrow$ Ser CCG $\Rightarrow$ TCG	Male	
					390	Oligospermia		
					1530			

Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG proven hot spot	Exon 1 Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
			Exon	Domain	hot Amino acid	Poly Amino acid	Poly Amino acid			
					Base	Base	Base			
0504 MAIS	Substitut	1	*	390	Pro $\Rightarrow$ Ser	CCG $\Rightarrow$ TCG		Oligospermia	Male	Normal
0547 Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	1530	Pro $\Rightarrow$ Leu	CCG $\Rightarrow$ CTG			Normal	Hiori et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
0022 CAIS	Substitut	1	Nterm	1531	Pro $\Rightarrow$ Arg	20	zero			Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0426 CAIS	Substitut	1	Nterm	390	Gln $\Rightarrow$ Stop	28	zero			pos
0438 CAIS	Deletion	1	Nterm	403	CAG $\Rightarrow$ TAG					Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0410 CAIS	Deletion	1	Nterm	461	Gly $\Rightarrow$ Gly		zero			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0427 CAIS	Deletion	1	Nterm	473	Glu $\Rightarrow$ Gly	24	22			Thiele et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 1751-1753, 1999
0024 CAIS	Substitut	1	Nterm	1779	GAA $\Rightarrow$ GGC	26	zero			Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0546 CAIS	Deletion	1	Nterm	1779	GAA $\Rightarrow$ GGC					Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0439 CAIS	Deletion	1	Nterm	480	Tyr $\Rightarrow$ Stop	15	15			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0440 CAIS	Substitut	1	Nterm	1802	TAC $\Rightarrow$ TAA					pos
0025 CAIS	Substitut	1	Nterm	487	Gln $\Rightarrow$ Stop					Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0339 MAIS	Substitut	1	Nterm	1821	CAG $\Rightarrow$ TAG					Hiori et al; 80th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-38, 1998
				488	Gly $\Rightarrow$ 0		low			
				1824	$\Rightarrow$		low			
				491	Gly $\Rightarrow$ Ser					
				1833	GGC $\Rightarrow$ AGC					
				502	Trp $\Rightarrow$ Stop					
				1867	TGG $\Rightarrow$ TAG					
				511	Val $\Rightarrow$ Val					
				1895	GTG $\Rightarrow$ GTA					

Pathogenicity proven CpG Position Change Exon 1 tracts Androgen Binding External Genitalia Family history Reference

Accession # Phenotype Mutation type Exon Domain spot Base hot Amino acid Amino acid Base Poly Poly Gly # Bmax Kd Threonolabile Comments

0504 MAIS Substitut 1 \* 390 Pro  $\Rightarrow$  Ser CCG  $\Rightarrow$  TCG Treated with flutamide also Asn756Asp - somatic mutation + subst. Glu211Glu GAGtoGAA&Gln443 Arg(CAGtoCGG) mRNA < 20% Female

0547 Prostate cancer Substitut 1 Nterm 1530 Pro  $\Rightarrow$  Leu CCG  $\Rightarrow$  CTG Male

0022 CAIS Substitut 1 Nterm 1531 Pro  $\Rightarrow$  Arg CCG  $\Rightarrow$  CGG Female

0426 CAIS Substitut 1 Nterm 390 Gln  $\Rightarrow$  Stop 24 zero Normal

0438 CAIS Deletion 1 Nterm 403 CAG  $\Rightarrow$  TAG 23 zero Normal

0410 CAIS Deletion 1 Nterm 461 Gly  $\Rightarrow$  Gly 22 zero Normal

0427 CAIS Deletion 1 Nterm 473 Glu  $\Rightarrow$  Gly 24 zero Normal

0024 CAIS Substitut 1 Nterm 1779 GAA  $\Rightarrow$  GGC 26 zero Normal

0546 CAIS Deletion 1 Nterm 480 Tyr  $\Rightarrow$  Stop 15 zero Normal

0439 CAIS Deletion 1 Nterm 487 Gln  $\Rightarrow$  Stop 15 zero Normal

0440 CAIS Substitut 1 Nterm 491 Gly  $\Rightarrow$  0  $\Rightarrow$  low Female

0025 CAIS Substitut 1 Nterm 1821 CAG  $\Rightarrow$  TAG low Female

0339 MAIS Substitut 1 Nterm 502 Val  $\Rightarrow$  Val  $\Rightarrow$  low Male

Oligospermia caused by silent mutation

Accession #	Mutation type	Proven pathogenicity	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			hot spot	Amino acid	Poly Gly #	Poly Bmax	Kd	k		
			Exon	Base						
0026	Prostate cancer	Substitut 1	528 Nterm	1945	Asp $\Rightarrow$ Gly GAT $\Rightarrow$ GGT				Male	Tilley et al; Chemical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0027	CAIS	Substitut 1	534 Nterm	1964	Tyr $\Rightarrow$ Stop TAC $\Rightarrow$ TAG	zero			Female	McPhaul et al; FASEB J 5:2910-15, 1991
0028	CAIS and mental retardation	Deletion 1-8			$\Rightarrow$	zero			Female	Trifiro et al; Mol Cell Endocrinol 75:37-47, 1991
0029	CAIS	Deletion 1-8			$\Rightarrow$	zero			Female	Quigley et al; J Clin Endocrinol Metab 74:927, 1992
0030	CAIS	Deletion 1-8			$\Rightarrow$	zero			Female	Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996
0435	CAIS	Deletion 1-8			$\Rightarrow$	zero			Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0031	CAIS	Deletion 2			$\Rightarrow$	$\Rightarrow$			Female	Quigley et al; J Cell Biochem Suppl 16C; Abstr L323, 1992
0441	CAIS	Duplicat 2			$\Rightarrow$	$\Rightarrow$			Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0032	PAIS	Substitut 2	547	Leu $\Rightarrow$ Phe TTG $\Rightarrow$ TTT		high			Ambiguous	Kari et al; 76th US Endo Soc Meeting, Abstr 1735, 1994
0357	Prostate cancer	Deletion 2	547	Leu $\Rightarrow$ Leu TT $\Rightarrow$ TTC						Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0033	MAIS	Substitut 2	548	Pro $\Rightarrow$ Ser CCC $\Rightarrow$ TCC						Sutherland et al; J of Urology 156: 828-831, 1996
0023	CAIS	Duplicat 2	2003						Female	Lumbroso et al; 10th Int Cong of Endocrinol, Abstr P1-182, 1996
0358	Prostate cancer	Deletion 2	554	Pro $\Rightarrow$ Pro CCA $\Rightarrow$ CCC					Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
			2011							
			2023							

Accession #	Mutation type	Proven Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
Phenotype		hot Amino acid	Amino acid	Base	Poly Poly	Thermolabile	rearing	Genitalia	
		Exon	Domain	spot	Gly #	Bmax	Kd	k	
0359	Prostate cancer	Deletion	2	554	Pro $\Rightarrow$ Pro				Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0034	CAIS	Substitut	2	*	559	Cys $\Rightarrow$ Tyr			Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0035	PAIS	Substitut	2	DBD	2038	T <u>GC</u> $\Rightarrow$ T <u>AC</u>			neg
0036	PAIS	Substitut	2	DBD	568	Gly $\Rightarrow$ Tp			Lobaccaro et al; Clin Endocrinol, 40:297, 1994
0037	PAIS	Substitut	2	DBD	2064	<u>GGG</u> $\Rightarrow$ <u>TGG</u>			
0545	PAIS	Substitut	2	DBD	568	Gly $\Rightarrow$ Val			Allera et al; J Clin Endocrinol & Metab 80: 2697-2699, 1995
0558	PAIS	Substitut	2	DBD	2065-6	GGG $\Rightarrow$ GTG			Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0332	CAIS	Substitut	2	*	571	Gly $\Rightarrow$ Val			Boehmner et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0038	CAIS	Substitut	2	DBD	2073	<u>GGG</u> $\Rightarrow$ <u>GTT</u>			Foresti et al; Am J Med Genet 107: 259-260, 2002
0489	Prostate Cancer	Substitut	2	DBD	571	Tyr $\Rightarrow$ His	21		Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 26: 95-100, 1998
0039	CAIS	Substitut	2	*	571	TAT $\Rightarrow$ CAT			Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0040	CAIS	Substitut	2	DBD	2074	T <u>AT</u> $\Rightarrow$ T <u>GT</u>			Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0407	CAIS	Substitut	2	*	573	Tyr $\Rightarrow$ Cys			pos Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
						TAT $\Rightarrow$ TGT			Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
									Hooper et al; 81st US Endo Soc Meeting, Abstr P2-145, 1999
									Lack of DNA binding Female - 17 members of same family

Pathogenicity	Accession #	Mutation type	Proven Phenotype	CpG Position hot spot	Change Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0054 PAIS	00509 PAIS	Substitution	2 DBD	*	577 2091	Gly $\Rightarrow$ Arg GGA $\Rightarrow$ AGA	normal	Alters affinity & selectivity of AR-ARE interactions	Ambiguous		Nguyen et al; Mol Endocrinol 15:1790-1802, 2001	
		Substitution	2 DBD	*	578 2095	Ser $\Rightarrow$ Thr AGC $\Rightarrow$ ACC		partial transactivation in COS cells			Givewcman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000	
00041 CAIS		Substitution	2 DBD	*	579 2098	Cys $\Rightarrow$ Tyr TGC $\Rightarrow$ TAC	normal				Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 46: 519, 1993	
00042 CAIS		Substitution	2 DBD	*	579 2098	Cys $\Rightarrow$ Phe TGC $\Rightarrow$ TTC	normal	Reduced transcription & DNA binding	Female	Normal	pos Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996	
00043 CAIS	00487 Prostate Cancer	Deletion	2 DBD	*	579 2099	Cys $\Rightarrow$ Cys TGAC $\Rightarrow$ TGA	zero	Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 619	Female	Normal	Imai et al, Annals of Clin Biochem, 32: 482-486, 1995	
	00044 CAIS	Substitution	2 DBD	*	580 2101	Lys $\Rightarrow$ Arg AAG $\Rightarrow$ AGG		Somatic mutation	Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000	
00045 CAIS		Substitution	2 DBD	*	581 2103	Val $\Rightarrow$ Phe GTC $\Rightarrow$ TTC	normal		Female	Normal	Lumbroso et al; Fertil Steril, 60:814, 1993	
00442 CAIS		Deletion	2 DBD	*	582 2104-6	Phe $\Rightarrow$ 0 GATCTT $\Rightarrow$ GTC	22	low	3 nt. del - Phe 582 del 2nt. from 581, 1nt. 582. 581 still Val	Female	Normal	neg Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
00047 PAIS		Deletion	2 DBD	*	582 2106-8	Phe $\Rightarrow$ 0 TTC $\Rightarrow$ TTC	23	normal	3 nt. del - of Phe	Female	Ambiguous	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
00046 PAIS		Substitution	2 DBD	*	582 2107	Phe $\Rightarrow$ Ser TTC $\Rightarrow$ TCC	zero				Hiori et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994	
00048 CAIS		Substitution	2 DBD	*	585 2116	Arg $\Rightarrow$ Lys AGA $\Rightarrow$ AAA		Reduced transcription & DNA binding	Female	Normal	pos Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996	
00049 CAIS	Deletion 2-8						zero					Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 46: 519, 1993
												Jakubczak et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
												Similar 2-8 deletion in 2 different families

Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family	
		proven	hot spot	Amino acid	Poly Gly #	Poly Bmax	Genitalia	history	Reference
			Exon	Base					
0050	CAIS	Deletion	3 DBD	*	⇒	⇒	Female	Normal	pos Quigley et al; Mol Endocrinol 6:1103, 1992
0051	CAIS	Deletion	3 DBD	*	⇒	⇒	Female	Normal	pos Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-22, 1996
0443	CAIS	Deletion	3 DBD	*	⇒	⇒	Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0444	CAIS	Deletion	3 DBD	*	⇒	⇒	Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0488	Prostate Cancer	Substitution	3 DBD	586 2119	Ala⇒Val GCC⇒GTC	zero	Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0490	Prostate Cancer	Substitution	3 DBD	587 2121	Ala⇒Ser GCT⇒TCT	zero	Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0052	CAIS	Substitution	3 DBD	*	590 2130	Lys⇒Stop AAA⇒TAA	Female	Normal	Marcelli et al; Mol Endocrinol 4: 1105, 1990
0053	PAIS	Substitution	3 DBD	*	596 2148	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	Male	Ambiguous	Gast et al; Mol & Cell Endocrinol 111: 93-98, 1995
0434	PAIS	Substitution	3 DBD	*	596 2148	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	Male	Ambiguous	Holterius et al; Pediatric Res 46: 684-690, 1999
0510	PAIS	Substitution	3 DBD	*	596 2148	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	Male	Ambiguous	Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0054	PAIS	Substitution	3 DBD	*	597 2151	Ser⇒Gly AGC⇒GGC	Female	Ambiguous	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0390	PAIS	Substitution	3 DBD	*	597 2152	Ser⇒Thr AGC⇒ACC	Male	Ambiguous	Nordenkjold et al; Urological Res. 27: 49-55, 1999
0055	CAIS	Substitution	3 DBD	601 2164	Cys⇒Phe TGC⇒TTC	Female	Normal	pos Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-70 1994	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Cys position	Position hot spot	Change Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding Poly	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	Base	Gln #	Gly #	Bmax	Kd	k		
0056	PAIS	Substitut	3	DBD	604 2172	Asp $\Rightarrow$ Tyr <u>GAT</u> $\Rightarrow$ <u>TAT</u>				Male	Ambiguous	Hiori et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994.
0057	CAIS	Substitut	3	DBD	* 607 2181	Arg $\Rightarrow$ Stop <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>TGA</u>	zero			Female	Normal	Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152; S62, 1993
0511	CAIS	Substitut	3	DBD	* 607 2181	Arg $\Rightarrow$ Stop <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>TGA</u>	zero			Female	Normal	Givencman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0058	PAIS and breast cancer	Substitut	3	DBD	* 607 2182	Arg $\Rightarrow$ Gln <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>CAA</u>				Male	Ambiguous	Wooster et al; Nat Genet 2:132, 1992
0059	PAIS	Substitut	3	DBD	* * 607 2182	Arg $\Rightarrow$ Gln <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>CAA</u>	normal normal			Male	Ambiguous	pos Weidemann et al; Clin Endocrinology 45:733-739, 1996
0060	PAIS	Substitut	3	DBD	* 607 2182	Arg $\Rightarrow$ Gln <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>CAA</u>				Female	Ambiguous	Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0347	PAIS	Substitut	3	DBD	* 607 2182	Arg $\Rightarrow$ Gln <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>CAA</u>				Male	Ambiguous	Weidemann et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 1173-1176, 1998
0393	PAIS	Substitut	3	DBD	* 607 2182	Arg $\Rightarrow$ Gln <u>CGA</u> $\Rightarrow$ <u>CAA</u>				Female	Normal	Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0412	CAIS	Deletion	3	DBD	608 2184	$\Rightarrow$				Mullerian ducts pres. 5nt. del frameshift & stop in codon 619	Normal	Chen et al; Fertility & Sterility 72: 170-173, 1999
0061	PAIS	Substitut	3	DBD	608 2185	Arg $\Rightarrow$ Lys <u>AGG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>	normal normal			Female	Ambiguous	Saunders et al; Clin Endocrinol 37:214, 1992
0062	PAIS and breast cancer	Substitut	3	DBD	608 2185	Arg $\Rightarrow$ Lys <u>AGG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>	normal normal			Male	Ambiguous	Lobaccaro et al; Hum Mol Genet, 2:1799, 1993
0322	PAIS	Substitut	3	DBD	608 2185	Arg $\Rightarrow$ Lys <u>AGG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>	normal normal			Male	Ambiguous	Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997
0352	PAIS	Substitut	3	DBD	608 2185	Arg $\Rightarrow$ Lys <u>AGG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>	Defective nuclear localization			Male	Ambiguous	Hiori et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Eton	QPG Position hot Amino acid	Change Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
			Exon	spot Base	Base	Poly Gln #	Poly Gly # Bmax	Genitalia		
			Domain				Thermostable k	rearing		
0481 PAIS		Substitut 3	DBD	608 *	2185	Arg=>Lys A <u>GG</u> =>A <u>AG</u>				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0063 PAIS	Substitut 3	DBD	*	610	2190	Asn=>Thr A <u>AT</u> =>A <u>CT</u>	normal			Weidemann et al; Clin Endocrinology 45:733-739, 1996
0496 CAIS	Substitut 3	DBD		611	2193	Cys=>Tyr T <u>GT</u> =>T <u>AT</u>				Mockel et al; Geburtsh. und Frauen. 60: 232-234, 2000
0064 CAIS	Deletion 3	DBD	*	615	2204-6	Arg=>0 T <u>CTG</u> =>T <u>GT</u>	23	normal		Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0512 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2205	Arg=>Gly C <u>GT</u> =>G <u>GT</u>				Givencman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0065 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>	23	low		Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0066 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0067 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0068 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0348 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0353 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0354 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0069 PAIS	Substitut 3	DBD	*	615	2206	Arg=>His C <u>GT</u> =>C <u>AT</u>				Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding Poly	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0070 PAIS	Substitut	3	DBD	615 2206	Arg⇒Pro CGT⇒CCT				Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0445 CAIS	Substitut	3	DBD	615 2206	Arg⇒Pro CGT⇒CCT			normal high	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0071 PAIS	Substitut	3	*	616 2209	Leu⇒Arg CTT⇒CGT			normal normal	Female	Ambiguous	pos	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994
0072 CAIS	Substitut	3	DBD	616 2209	Leu⇒Pro CTT⇒CCT			normal normal	Female	Normal		Mebarki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0073 CAIS	Substitut	3	*	616 2209	Leu⇒Pro CTT⇒CCT			normal normal	Female	Normal		Lobaccaro et al; Mol Cell Endocrinol, 5: 137-147, 1996
0074 PAIS	Substitut	3	*	617 2212	Arg⇒Pro CGG⇒CCG			normal normal	Female	Ambiguous	pos	Marcelli et al; J Clin Invest 87: 1123, 1991
0075 PAIS	Substitut	3	*	617 2212	Arg⇒Pro CGG⇒CCG			normal normal high	Mutation also at 597	Female	Normal	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0431 Prostate cancer	Substitut	3	*	619 2218	Cys⇒Tyr TGT⇒TAT			low high	Inactive transcription Does not bind DNA somatic mutation	Male	Normal	Nazereth et al; Mol Endocrinol 13: 2065-2075, 1999
0491 Prostate cancer	Substitut	3	DBD	619 2218	Cys⇒Tyr TGT⇒TAT			high	Somatic mutation	Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0076 CAIS	Deletion	3-8								Female	Normal	Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993
0077 MAIS	Deletion	4	LBD		⇒	⇒	⇒			Male	Normal	neg Aiken et al; Am J Obs & Gyn. 165:1891-1894, 1991
0078 CAIS	Deletion	4	LBD		⇒	⇒	⇒					pos Lobaccaro et al; Mol & Cellular Endocrinology 111: 21-8, 1995
0306 Prostate cancer	Substitut	4		629 2248	Arg⇒Gln CGG⇒CAG							Wang et al; Japanese J of Urology 88: 550-556 1997



Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
			Exon	Domain	Amino acid	Poly Amino acid	Poly Amino acid	rearing	Genitalia	
					Base	Gly #	Bmax	Kd		
0087	CAIS	Substitut	4	LBD	681 2403	Glu $\Rightarrow$ Lys <u>GAG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>			Female Normal	Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab 77: 262-266, 1993
0394	CAIS	Substitut	4	LBD	681 2403	Glu $\Rightarrow$ Lys <u>GAG</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>			Female Normal	Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0534	PAIS	Substitut	4	LBD	682 2406	Pro $\Rightarrow$ Thr <u>CCA</u> $\Rightarrow$ <u>ACA</u>			Female Ambiguous	Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0089	Prostate cancer	Substitut	4	LBD	683 2410	Gly $\Rightarrow$ Ala <u>GCT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>			Male Normal	Koivisto et al; Cancer Research 57: 314-319, 1997
0090	CAIS	Substitut	4	LBD	684 2412	Val $\Rightarrow$ Ile <u>GTA</u> $\Rightarrow$ <u>ATA</u>			Female Normal	Mebarki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0091	PAIS	Substitut	4	LBD	686 2418	Cys $\Rightarrow$ Arg <u>TGT</u> $\Rightarrow$ <u>CGT</u>			Male Ambiguous	Hjort et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0092	PAIS	Substitut	4	LBD	687 2422	Ala $\Rightarrow$ Val <u>GCT</u> $\Rightarrow$ <u>GTT</u>			Male Ambiguous	Hjort et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0093	CAIS	Substitut	4	LBD	688	Gly $\Rightarrow$ Glu GGA $\Rightarrow$			Female Normal	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0446	CAIS	Substitut	4	LBD	688 2424	Gly $\Rightarrow$ Stop <u>GGA</u> $\Rightarrow$ <u>TGA</u>			Female Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0094	PAIS	Deletion	4	LBD	690 2428-30	Asp $\Rightarrow$ 0 ACG $\Rightarrow$ 0			Female Normal	Schwartz et al; Horm Res 41:117 Abstr 244, 1994
0095	CAIS	Deletion	4	LBD	692 2436-8	Asn $\Rightarrow$ 0 AAC $\Rightarrow$ 0	normal high	* Three nucleotide deletion	Female Normal	Baith et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0096	CAIS	Substitut	4	LBD	* 695 2445	Asp $\Rightarrow$ His <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>CAC</u>	low		Female Normal	neg Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991
0097	CAIS	Substitut	4	LBD	* 695 2445	Asp $\Rightarrow$ Asn <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>AAC</u>	normal normal high	mutation found in two unrelated families	Normal	pos Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991

Accession #	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding Poly	External	Family history	Reference
Phenotype	Domain	Exon	Base	Gly #	Gln #	Poly #	Genital rearing		
				Bmax	Bmax	k			
0098 PAIS	Substitut	4	LBD	*	695	Asp $\Rightarrow$ Asn GAC $\Rightarrow$ AAC	de novo mutation	Female	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0335 CAIS	Substitut	4	LBD	695	Asp $\Rightarrow$ Val GAC $\Rightarrow$ GTC	21	ambition found in two siblings	Female	Dork et al; Human Mutation 11: 337-339, 1998
0447 CAIS	Substitut	4	LBD	700	Leu $\Rightarrow$ Met TTG $\Rightarrow$ ATG			Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0448 CAIS	Substitut	4	LBD	2446	Leu $\Rightarrow$ Phe CTC $\Rightarrow$ TTC			Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0518 PAIS	Substitut	4	LBD	701	Leu $\Rightarrow$ Ile CTC $\Rightarrow$ ATC			Female	Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0099 Prostate cancer	Substitut	4	LBD	2463	Leu $\Rightarrow$ His CTC $\Rightarrow$ CAC			Male	Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993
0326 Prostate cancer	Substitut	4	LBD	701	Leu $\Rightarrow$ His CTC $\Rightarrow$ CAC			Male	Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0408 MDA PCa Za	Substitut	4	LBD	2464	Leu $\Rightarrow$ His CTC $\Rightarrow$ CAC			Male	Zao et al; J of Urology 162: 2192-2199, 1999
0100 CAIS	Substitut	4	LBD	701	Leu $\Rightarrow$ His CTC $\Rightarrow$ CAC			Female	Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0101 PAIS	Substitut	4	LBD	2466	Ser $\Rightarrow$ Ala TCT $\Rightarrow$ GCT	zero		Male	Radnayr et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997
0449 CAIS	Substitut	4	LBD	*	703	Ser $\Rightarrow$ Gly AGC $\Rightarrow$ GGC	low	Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0559 CAIS	Substitut	4	LBD	*	2469	Ser $\Rightarrow$ Gly AGC $\Rightarrow$ GGC	high	Female	Sills et al; Int J Mol Med 9: 45-48, 2002
0102 CAIS	Substitut	4	LBD	705	Asn $\Rightarrow$ Tyr AAT $\Rightarrow$ TAT		Sister a carrier	Female	Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
				2475				zero	
				705					
				2476					



Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference	
					hot	spot	Amino acid	Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k
0507	PAIS	Substitut 4	*	712					normal	high			
		LBD	2496		<u>CTT</u> ⇒ <u>CTT</u>								
0109	Prostate cancer	Substitut 4	*	715			Val ⇒ Met						
		LBD	2507		<u>GTG</u> ⇒ <u>ATG</u>								
0110	Prostate cancer	Substitut 4	*	715			Val ⇒ Met						
		LBD	2507		<u>GTG</u> ⇒ <u>ATG</u>								
0111	CAIS	Substitut 4	*	718			Stop						
		LBD	2516		<u>TG</u> ⇒ <u>TGA</u>								
0112	Prostate cancer	Substitut 4	*	720			Lys ⇒ Glu						
		LBD	2520		<u>AAG</u> ⇒ <u>GAG</u>								
0113	Prostate cancer	Substitut 4	*	721			Ala ⇒ Thr						
		LBD	2523		<u>GCC</u> ⇒ <u>ACC</u>								
0114	CAIS	Substitut 4	*	722			Leu ⇒ Phe						
		LBD	2526		<u>TG</u> ⇒								
0451	CAIS	Substitut 4	*	723			Pro ⇒ Ser						
		LBD	2529		<u>CCT</u> ⇒ <u>TCT</u>								
0452	CAIS	Substitut 4	*	724			Gly ⇒ Ser						
		LBD	2532		<u>GGC</u> ⇒ <u>AGC</u>								
0453	CAIS	Substitut 4	*	724			Gly ⇒ Asp						
		LBD	2533		<u>GGC</u> ⇒ <u>GAC</u>								
0115	CAIS	Deletion 4-8					⇒						
		LBD					⇒						
0116	CAIS	Deletion 5					⇒						
		LBD					⇒						
0117	CAIS	Substitut 5					Tyr ⇒ Arg						
		LBD					⇒						

Accession #	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
Phenotype	Mutation	Exon	Domain	Base	Poly Amino acid	Poly Gly #	Thermostable	Genitalia	
					Gln #	Bmax	Kd	rearing	
0118 PAIS	Substitut.	5	LBD	725 2535	Phe $\Rightarrow$ Leu <u>TTC</u> $\Rightarrow$ <u>CTC</u>	normal			Quigley et al; Endocrin Rev 16: 271, 1995
0391 PAIS	Substitut.	5	LBD	725 2535	Phe $\Rightarrow$ Leu <u>TTC</u> $\Rightarrow$ <u>CTC</u>	normal			Nordenskjold et al; Urological Res, 27: 49-55, 1999
0119 Prostate cancer	Substitut.	5	LBD	* 726 2539	Arg $\Rightarrow$ Leu <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CTC</u>	normal			Eli et al; J Clin Endocrinol Metab, 80: 3494-3500, 1995
0508 Prostate cancer	Substitut.	5	LBD	* 726 2539	Arg $\Rightarrow$ Leu <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CTC</u>	normal			Mononen et al; Cancer Res 60: 6479-6481, 2000
0120 MAIS	Substitut.	5	LBD	727 2543	Asn $\Rightarrow$ Lys <u>AAC</u> $\Rightarrow$ <u>AAG</u>	low			Yong et al; Lancet, 344: 826-827, 1994
0121 PAIS	Substitut.	5	LBD	728 2545	Leu $\Rightarrow$ Ser <u>TTA</u> $\Rightarrow$ <u>TCA</u>	*			McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0122 Prostate Cancer	Substitut.	5	LBD	* 730 2550	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>				Newmark et al; Proc Natl Acad Sci 89:6319, 1992
0123 Prostate Cancer	Substitut.	5	LBD	* 730 2550	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>				Petersiel et al; Int J Cancer 63: 544-550, 1995
0310 CAIS	Substitut.	5	LBD	732 2556	Asp $\Rightarrow$ Asn <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>AAC</u>	19			Ko et al; J Reprod Med 42: 424-427, 1997
0125 CAIS	Substitut.	5	LBD	* 732 2556	Asp $\Rightarrow$ Tyr <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>TAC</u>	high			Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0126 CAIS	Substitut.	5	LBD	732 2556	Asp $\Rightarrow$ Tyr <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>TAC</u>	zero			Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0127 CAIS	Substitut.	5	LBD	732 2556	Asp $\Rightarrow$ Tyr <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>TAC</u>				Ghiring and Brown; Pediatr Res 33: Abstr 95, 1993
0124 CAIS	Substitut.	5	LBD	732 2556	Asp $\Rightarrow$ Asn <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>AAC</u>	high			Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992



Accession #	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
Phenotype	Domain	Exon	Base	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly # Bmax	rearing	Genitalia	
0536 CAIS	Substitut. 5	LBD	743 2590	Gly $\Rightarrow$ Glu <u>CGG</u> $\Rightarrow$ <u>GAG</u>	normal		Female	Normal	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-56, 2001
0361 Prostate cancer	Deletion	5	743 2591	Gly $\Rightarrow$ Gly <u>GGAG</u> $\Rightarrow$ <u>GGC</u>			Male	Normal	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0135 CAIS	Substitut. 5	LBD	744 2592	Leu $\Rightarrow$ Phe <u>CTC</u> $\Rightarrow$ <u>TTC</u>					Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0362 Prostate cancer	Substitut. 5	LBD	744 2592	Leu $\Rightarrow$ Phe <u>CTC</u> $\Rightarrow$ <u>TTC</u>					Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0136 PAIS	Substitut. 5	LBD	745 2597	Met $\Rightarrow$ Thr <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>ACG</u>					Ris-Stalpers et al; Pediatric Res 36: 227-234, 1996
0137 PAIS	Substitut. 5	LBD	746 2598	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>					Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0138 PAIS	Substitut. 5	LBD	746 2598	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>					Hiort et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0492 Prostate cancer	Substitut. 5	LBD	748 2604	Ala $\Rightarrow$ Thr <u>GCC</u> $\Rightarrow$ <u>ACC</u>	low	high	Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0139 PAIS	Substitut. 5	*	748 2605	Ala $\Rightarrow$ Asp <u>GCC</u> $\Rightarrow$ <u>GAC</u>					Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0363 Prostate cancer	Substitut. 5	LBD	748 2605	Ala $\Rightarrow$ Val <u>GCC</u> $\Rightarrow$ <u>GTC</u>					Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0140 CAIS	Substitut. 5	LBD	749 2607	Met $\Rightarrow$ Val <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>GTC</u>			Female	Normal	DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0141 CAIS	Substitut. 5	LBD	749 2607	Met $\Rightarrow$ Val <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>GTC</u>			Female	Normal	pos Jakubiczka et al; Hum Genet 90:311-2, 1992
0483 PAIS	Substitut. 5	LBD	749 2607	Met $\Rightarrow$ Val <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>GTC</u>					pos Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 65:665, 2000

Accession #	Phenotype	Proven type	Mutation	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family	Reference
				hot Amino acid	Amino acid	Poly	Poly	rearing	history	
				Exon	Domain	spot	Base	Gly #	Gly #	
0364	Prostate cancer	Substitut.	5 LBD	749	Met $\Rightarrow$ Ile			Somatic mutation	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0365	Prostate cancer	Substitut.	5 LBD	750	ATG $\Rightarrow$ ATA	Gly $\Rightarrow$ Ser		Somatic mutation	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0142	CAIS	Substitut.	5 LBD	* 750	<u>G</u> GC $\Rightarrow$ <u>A</u> GC	Gly $\Rightarrow$ Asp		Mutation found in two female unrelated patients	Female	Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0143	CAIS	Substitut.	5 LBD	750	<u>G</u> GC $\Rightarrow$ <u>G</u> AC	Gly $\Rightarrow$ Asp			Female	Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting Abstr 1506, 1992
0144	CAIS	Substitut.	5 LBD	751	<u>G</u> GC $\Rightarrow$ <u>G</u> AC	Trp $\Rightarrow$ Arg			Female	Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0366	Prostate cancer	Substitut.	5 LBD	751	<u>T</u> GG $\Rightarrow$ <u>A</u> GG	Trp $\Rightarrow$ Stop		Somatic mutation	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0367	Prostate cancer	Substitut.	5 LBD	751	<u>T</u> GG $\Rightarrow$ <u>T</u> AG	Trp $\Rightarrow$ Stop			Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0368	Prostate cancer	Substitut.	5 LBD	2614	<u>T</u> GG $\Rightarrow$ <u>T</u> AG	Trp $\Rightarrow$ Stop		Somatic mutation	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0401	CAIS	Substitut.	5 LBD	2615	<u>T</u> GG $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	Trp $\Rightarrow$ Stop			Female	Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0145	CAIS	Substitut.	5 LBD	752	<u>T</u> GG $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	Trp $\Rightarrow$ Stop	zero		Female	Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0146	CAIS	Substitut.	5 LBD	2616	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	Arg $\Rightarrow$ Stop	zero		Female	Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0342	CAIS	Substitut.	5 LBD	* 752	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	Arg $\Rightarrow$ Stop		In two different families	Female	Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0402	CAIS	Substitut.	5 LBD	* 752	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	Arg $\Rightarrow$ Stop	zero		Female	Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999

Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Family history	Reference
		Exon	hot spot	Amino acid	Poly Amino acid	Poly		
		Domain	Base	Gln #	Gly #	Bmax	Kd	k
0147	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	Arg=>Gln	Female	Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0148	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	CGA=>CAA	Female	Evans; J Endocrinol 135 Suppl, Abstr P26, 1992
0333	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	Arg=>Gln	Female	pos Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998
0349	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	CGA=>CAA	Female	Cabral et al; Brazilian J Med & Biol Res. 31: 775-758, 1998
0497	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	Arg=>Gln	Female	Sakai et al; International J of Urology 7: 390-392, 2000
0149	CAIS	Substitut 5	LBD	*	752	CGA=>CAA	Female	Lobaccaro et al; Hum Mol Genet 2:1041-1043, 1993
0150	CAIS	Substitut 5	LBD	754	Arg=>Gln	zero	Female	Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0369	Prostate cancer	Substitut 5	LBD	754	Phe=>Val	zero	Female	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0151	PAIS	Substitut 5	LBD	754	TTC=>GTC	zero	Male	Hiori et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0152	PAIS	Substitut 5	LBD	754	TTC=>CTC	zero	Male	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0370	Prostate cancer	Substitut 5	LBD	755	Phe=>Leu	normal high	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0153	PAIS	Substitut 5	LBD	755	TTC=>TTA	*	Male	Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0532	MAIS	Substitut 5	LBD	756	Thr=>Ala	Somatic mutation	Male	Giwerzman et al; Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001
				2625	ACC=>GCC			
				2629	Asn=>Ser			
				2629	AAT=>AGT			
				2629	Asn=>Ser	high	Male	
				2629	AAT=>AGT	high	Male	
						Servere oligospermia of wt.		

Accession #	Mutation type	Proven Phenotype	CpG Position	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
				hot spot	Amino acid	Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Thermolabile k <sub>d</sub>					
0300	Prostate cancer	Substitut. 5 LBD	*	757	Val $\Rightarrow$ Ala						Male	Normal		James et al; 79th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-484; 1997
0493	Prostate cancer	Substitut. 5 LBD	*	2632	GTC $\Rightarrow$ GCC						Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0346	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	757	Val $\Rightarrow$ Ala						Male	Normal		Yong et al; Mol & Cell Endocrinol. 137: 41-50, 1998
0371	Prostate cancer	Substitut. 5 LBD	*	758	Asn $\Rightarrow$ Thr						Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624; 1995
0154	CAIS	Substitut. 5 LBD	*	2635	AAC $\Rightarrow$ ACC						Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0155	CAIS	Substitut. 5 LBD	*	759	Ser $\Rightarrow$ Pro						Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0156	CAIS	Substitut. 5 LBD	*	2638	TCC $\Rightarrow$ TCC						Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0157	CAIS	Substitut. 5 LBD	*	762	Leu $\Rightarrow$ Phe						Female	Normal		Quigley et al; Endocrin. Reviews, 16:271, 1995
0158	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	2646	CTC $\Rightarrow$ TTC						Male	Ambiguous		McPhaul et al; J Clin Inv 87: 1413; 1999; Batch&al Arc Dis Ch 68:453 pos
0159	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	762	Leu $\Rightarrow$ Phe						Male	Ambiguous		Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0405	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	2646	CTC $\Rightarrow$ TTC						Male	Ambiguous		Batch et al; Arch Disease Child 68: 453, 1993
0484	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	763	Tyr $\Rightarrow$ His						Male	Ambiguous		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0485	PAIS	Substitut. 5 LBD	*	2649	TAC $\Rightarrow$ CAC						Male	Ambiguous		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys	12					Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650	TAC $\Rightarrow$ TGC						Male	Ambiguous		
				763	Tyr $\Rightarrow$ Cys						Male	Ambiguous		
				2650</td										

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change hot Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference	
0372	Prostate Cancer	Substitution	5 LBD	763 *	Tyr⇒Cys TAC⇒TGC	low	high			Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0160	CAIS	Substitution	5 LBD	764 2650	Phe⇒Leu TTC⇒			Female	Normal	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0161	CAIS	Substitution	5 LBD	764 2652	Phe⇒Leu TTC⇒CTC	zero		Female	Normal	Ris-Stalpers et al; Pediatric Res 36: 227-234, 1994
0162	CAIS	Substitution	5 LBD	764 2654	Phe⇒Leu TTC⇒TTG	low	normal	Female	Normal	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0163	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	zero		Female	Normal	Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0164	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	zero		Female	Normal	Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993
0165	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Sweet et al; Fertil Sterility 58: 703, 1992
0166	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0311	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC	27		Female	Normal	Ko et al; J Reprod Med 42: 424-427, 1997
0382	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0454	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0455	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0456	CAIS	Substitution	5 LBD	* 765 2655	Ala⇒Thr GCC⇒ACC			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding	External	Family history	Reference										
					hot spot	Exon	hot Amino acid	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k	Comments	rearing	Genitalia	External	Family history	Reference	
0520 PAIS	Substitut	5	LBD	765	2655		Ala	⇒ Ser	GCC	⇒ TCC	20	zero							Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001	
0167 CAIS	Substitut	5	LBD	765	2656		Ala	⇒ Val	GCC	⇒ GTC									Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992	
0168 CAIS	Substitut	5	LBD	*	766	2658	Pro	⇒ Ser	CCT	⇒ TCT									pos	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0457 CAIS	Substitut	5	LBD	766	2658		Pro	⇒ Ser	CCT	⇒ TCT										Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0543 CAIS	Substitut	5	LBD	766	2658		Pro	⇒ Ala	CCT	⇒ ATG										Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0169 CAIS	Deletion	5	LBD	766	2660		Pro	⇒ Pro	CCAT	⇒ CCG										pos Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-1170, 1994
0388 CAIS	Deletion	5	LBD	766	2660		Pro	⇒ Pro	CCAT	⇒ CCG										Chung et al; Molecules & Cells 8: 741-745, 1998
0458 CAIS	Deletion	5	LBD	766	2660		Pro	⇒ Pro	CCAT	⇒ CCG										Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0459 CAIS	Deletion	5	LBD	766	2660		Pro	⇒ Pro	CCAT	⇒ CCG										Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0561 CAIS	Deletion	5	LBD	766	2660		Pro	⇒ Pro	CCAT	⇒ CCG										Guillen et al; An Esp Pediatr 56: 341-352, 2002
0170 CAIS	Substitut	5	LBD	767	2663		Asp	⇒ Glu	GAT	⇒ GAG		v low								Lobaccaro et al; Pediatr Res, 33, Abstr 115, 1993
0343 CAIS	Substitut	5	LBD	767	2663		Asp	⇒ Glu	GAT	⇒ GAG										Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0544 PAIS	Substitut	5	LBD	768	2664		Leu	⇒ Met	CTG	⇒ ATG		normal high								Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding Poly	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference	
					hot	Amino acid	Base	Gly #	Bmax	Kd	k		
0460	CAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	768	Leu	Pro						Female	Normal
0171	PAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	2665	<u>CTG</u> $\Rightarrow$ CCG							Female	Ambiguous
0526	PAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	771	Asn	His	<u>AAT</u> $\Rightarrow$ <u>CAT</u>					Female	Ambiguous
0172	CAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	2673	Asn	His	<u>AAT</u> $\Rightarrow$ <u>CAT</u>					Female	Ambiguous
0173	PAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	772	Glu	Stop						Female	Normal
0174	PAIS	Substitut <sup>5</sup>	LBD	2676	<u>GAG</u> $\Rightarrow$ TAG							Male	Ambiguous
0336	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	772	Glu	Gly	<u>GAG</u> $\Rightarrow$ GGG					Male	Ambiguous
0176	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	2677	<u>GAG</u> $\Rightarrow$ GGG							Female	Normal
0177	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	774	Arg	Ala	<u>CGC</u> $\Rightarrow$ TGC	25	23	normal	high	Female	Normal
0178	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	2682	Arg	Cys	<u>CGC</u> $\Rightarrow$ TGC	26	23	normal	normal	Female	Normal
0179	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	774	Arg	Cys	<u>CGC</u> $\Rightarrow$ TGC	27	19	zero		Female	Normal
0180	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	2682	Arg	Cys	<u>CGC</u> $\Rightarrow$ TGC			zero		Female	Normal
0331	CAIS	Substitut <sup>6</sup>	LBD	774	Arg	Cys	<u>CGC</u> $\Rightarrow$ TGC			zero		Female	Normal
												neg	

Size &amp; level of expression of AR normal

Accession #	Mutation type	Proven CpG hot spot	Position Amino acid	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External history	Family history	Reference
Phenotype	Domain	Exon	Domain	Base	Poly A	Poly B	Comments	rearing	Genitalia
0175 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC	v low	mosaic-de novo mutation	Female	Normal
0355 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			Female	Normal
0181 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	normal high	high	Female	Normal
0182 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	low	normal	Female	Normal
0183 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	v low	high	Female	Normal
0184 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	zero		Female	Normal
0461 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			Female	Normal
0462 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			Female	Normal
0185 PAIS	Substitut.	6	LBD	* 774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			Female	Normal
0186 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG			Female	Normal
0187 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TCG			Female	Normal
0188 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG			Female	Normal
0463 CAIS	Substitut.	6	LBD	* 779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG			Female	Normal

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0189 PAIS		Substitut	6	*	780	Met⇒Ile	Poly	high	*	Female	Ambiguous	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0190 PAIS		Substitut	6	LBD	2702	ATG⇒ATA	Poly	20	23	normal high	high	1 family member - male, Rest of family - females
0191 PAIS		Substitut	6	LBD	2702	Met⇒Ile	Poly	ATG⇒ATA	Met⇒Ile	normal high	high	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0192 PAIS		Substitut	6	LBD	2702	ATG⇒ATA	Poly	Met⇒Ile	ATG⇒ATA	normal high	high	Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0305 CAIS		Substitut	6	LBD	2702	Met⇒Ile	Poly	ATG⇒ATA	Met⇒Ile	normal high	high	Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0193 CAIS		Substitut	6	LBD	2702	ATG⇒ATA	Poly	Met⇒Ile	ATG⇒ATA	normal high	high	pos Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0464 CAIS		Substitut	6	LBD	2702	Met⇒Ile	Poly	ATG⇒ATA	Met⇒Ile	normal high	high	Jakubczak et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0194 Prostate cancer		Substitut	6	LBD	2702	Met⇒Ile	Poly	ATG⇒ATA	Met⇒Ile	normal high	high	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0383 CAIS		Substitut	6	LBD	2707	AGC⇒AAC	Poly	Met⇒Ile	ATG⇒ATA	normal high	high	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0195 CAIS		Substitut	6	*	784	Ser⇒Asn	Poly	TGT⇒TAT	Cys⇒Tyr	normal high	high	Giwercman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0557 CAIS		Substitut	6	LBD	2713	Arg⇒Stop	Poly	TAT⇒TGT	Arg⇒Stop	normal high	high	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0196 CAIS		Substitut	6	*	786	CGA⇒TGA	Poly	TGA⇒TGT	CGA⇒TGA	normal high	high	Ignacza et al; J Appl Genet 43: 109-114, 2002
0406 MAIS		Substitut	6	LBD	2718	Arg⇒Stop	Poly	TGA⇒TGT	Arg⇒Stop	normal high	high	Naka et al; J Clin Endocrinol Metab, 74:1152, 1992
					*	787	Poly	Met⇒Val	Met⇒Val	normal high	high	pos Lumroso et al 81st US Endo Soc Meetings Abstr. P3-288, 1999
					*	788	Poly	ATG⇒GTG	ATG⇒GTG	normal high	high	
					*	789	Poly	Arg⇒Ser	Arg⇒Ser	normal high	high	
					*	2726	Poly	AGG⇒AGT	AGG⇒AGT	normal high	high	

Accession #	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Family history	Reference
Phenotype	Domain	Exon	Exon	Base	Poly Amino acid	Poly Amino acid	External rearing	Genitalia
0197 MAIS	Substitut 6	*	790	Leu ⇒ Phe	normal	*	Male	Tsukada et al; J Clin Endocrinol Metab. 79:1202, 1994
0198 MAIS	Substitut 6	LBD	2730	<u>C</u> TC ⇒ <u>T</u> TC	normal	Inconsistent increases in k	Male	Pinsky et al; Clin Inv Med. 15:456, 1992
0397 Normal	Substitut 6	LBD	793	Glu ⇒ Asp	normal		Normal	
0199 CAIS	Substitut 6	LBD	2741	<u>G</u> A <u>G</u> ⇒ <u>G</u> A <u>C</u>			Male	Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0200 CAIS	Substitut 6	LBD	794	Glu ⇒ Asp			Female	Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0201 CAIS	Substitut 6	LBD	2743	<u>G</u> A <u>G</u> ⇒ <u>G</u> A <u>C</u>			Female	Jakubczak et al Human Mutation 9: 57-61, 1997
0202 PAIS	Substitut 6	*	794	Phe ⇒ Ser			Female	Marcelli et al; J Clin Invest 85: 1522, 1990
0203 PAIS	Substitut 6	LBD	2743	<u>T</u> TT ⇒ <u>T</u> CT			Female	Bevan et al; Hum Mol Genet. 5: 265-273, 1996
0204 PAIS	Substitut 6	LBD	*	T <sub>TT</sub> ⇒ Stop			Female	Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995
0205 Prostate cancer	Substitut 6	LBD	796	T <sub>GG</sub> ⇒ T <sub>GA</sub>	very low	*	Female	Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0399 Prostate cancer	Substitut 6	LBD	2750	Trp ⇒ Stop	normal		Female	Evans et al; Prostate 28: 162-171, 1996
0340 MAIS	Substitut 6	LBD	*	T <sub>GG</sub> ⇒ T <sub>GA</sub>	normal		Male	Castagnaro et al; Verh. Disch. Ges. Path. 77; 119-123, 1993
0381 MAIS	Substitut 6	LBD	*	Trp ⇒ Stop	normal		Male	Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
			*			Also present in genomic DNA	Male	Wang et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 4303-4309, 1998
			*			Somatic mutation Stage 4 tumor	Male	
			*			Azoospermia	Male	
			*			Azoospermia - defective transactivation	Male	



Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Exon	Q/G Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Domain	hot Amino acid	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax kd	Thermostable			
0513	MAIS	Substitut.	7 LBD	*	824	Gln $\Rightarrow$ Lys			Gynecomastia-normal	Male	Normal	pos Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2233-2259, 2000
0514	MAIS	Substitut.	7 LBD	*	824	Gln $\Rightarrow$ Lys	<u>C</u> AA $\Rightarrow$ <u>A</u> AA		Gynecomastia-normal	Male	Normal	pos Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2233-2259, 2000
0537	CAIS	Substitut.	7 LBD	827	2841	Phe $\Rightarrow$ Val	<u>T</u> TT $\Rightarrow$ <u>G</u> TT		Gynecomastia-normal	Male	Normal	Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0522	CAIS	Substitut.	7 LBD	830	2850	Leu $\Rightarrow$ Val	<u>C</u> TT $\Rightarrow$ <u>G</u> TT		Gynecomastia-normal	Male	Normal	Chavez et al; Clin Genet 59: 183-188, 2001
0213	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	pos DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0214	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Tincello et al; J Endocrinol, 132 Suppl, Abstr 87, 1992
0215	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Ris-Salpers et al; 74th Endo Soc Meeting, 1992
0384	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0455	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0500	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000
0515	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Stop	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>T</u> GA	zero		Female	Normal	Chen et al; Fertility & Sterility 74: 182-183, 2000
0466	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Gln	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>C</u> <u>A</u> A			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0499	CAIS	Substitut.	7 LBD	*	831	Arg $\Rightarrow$ Gln	<u>C</u> GA $\Rightarrow$ <u>C</u> <u>A</u> A			Female	Normal	Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External history	Family history	Reference
0216	CAIS	Substitut	7	* 831	Arg=>Gln	Arg=>Gln	low			pos Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990
0217	CAIS	Substitut	7	* 2854	CGA=>CAA	CGA=>CAA	zero	Female	Normal	McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992
0404	CAIS	Substitut	7	* 831	Arg=>Gln	Arg=>Gln	zero	Female	Normal	Yaeashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0524	CAIS	Substitut	7	* 2854	CGA=>CAA	CGA=>CAA	zero	Female	Normal	Ko et al; Int. J. Gynecol. Pathol. 20: 196-199, 2001
0218	CAIS	Substitut	7	* 831	Arg=>Gln	Arg=>Gln	zero	Female	Normal	Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521,1995
0307	CAIS	Substitut	7	* 2854	CGA=>CTA	CGA=>CTA	21	Female	Normal	Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521,1995
0219	CAIS	Substitut	7	* 831	Arg=>Leu	Arg=>Leu	19	Female	Normal	Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992
0392	PAIS	Substitut	7	* 834	TAC=>CTA	TAC=>CTA	26	Female	Normal	Nordenskjold et al; Urological Res, 27: 49-55, 1999
0415	PAIS	Substitut	7	* 838	Tyr=>Cys	Tyr=>Cys	zero	Male	Ambiguous	pos Melo et al; Hum Mutat. 14: 353, 1999
0220	PAIS	Substitut	7	* 2876	Leu=>Leu	Leu=>Leu	TCG=>CTT	Male	Ambiguous	pos Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0221	PAIS	Substitut	7	* 840	Arg=>Ser	Arg=>Ser	CGT=>AGT	Male	Ambiguous	pos McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992
0222	PAIS	Substitut	7	* 2880	Arg=>Cys	Arg=>Cys	CGT=>TGT	Female	Ambiguous	pos Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0308	PAIS	Substitut	7	* 840	Arg=>Cys	Arg=>Cys	CGT=>TGT	Male	Ambiguous	pos Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change hot Amino acid	Exon 1 tracts	Androgen Binding Poly	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference	
			Exon	spot Base	Gly#	Bmax	Kd					
0387	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>Cys	Transcriptional activity only at high conc of androgen				Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998	
0385	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>Gly	low				Givernet et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998	
0337	PAIS	Substitut	7	*	840	CGT=>GGT	Reduced transactivation				Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994	
0224	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	19	normal	high	Female	pos	
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994	
0225	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	high	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Hiort et al; J Clin Endocrinol Metab, 104: 262-266, 1993	
0226	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	high	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992	
0227	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Imasaki et al; Eur J Endocrinol, 130: 569-574, 1994	
0228	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Lumbroso et al; Eur J Endocrinol 130: 327, 1994	
0229	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Imai et al; Annals of Clinical Biochem, 32: 482-486, 1995	
0230	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Ghirri & Brown; Pediatr Res 33: Abstr. 95, 1993	
0231	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994	
0232	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996	
0223	PAIS	Substitut	7	*	840	Arg=>His	18	24	normal	normal	Female	pos
						CGT=>CAT		high	*	Ambiguous	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Exon	CpG hot spot	Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
			Exon	Domain	Exon	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Genitalia		
0233	PAIS	Substitut	7	LBD	841	Ile $\Rightarrow$ Ser	ATC $\Rightarrow$ AGC		Ambiguous		Hiori et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0234	CAIS	Substitut	7	LBD	842	Ile $\Rightarrow$ Thr	AT $\underline{T}$ $\Rightarrow$ ACT		Female	Normal	Hiori et al; J Clin Endocrinol Metab 77:262-266, 1993
0235	PAIS	Substitut	7	LBD	*	Ile $\Rightarrow$ Thr	AT $\underline{T}$ $\Rightarrow$ ACT		Male	Ambiguous	pos Weidemann et al Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996
0494	Prostate cancer	Substitut	7	LBD	842	Arg $\Rightarrow$ Gly	AGA $\Rightarrow$ GGA				Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0236	CAIS	Insertion	7	LBD	846	Asn $\Rightarrow$ Lys	AAT $\Rightarrow$ AAA				Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0467	CAIS	Insertion	7	LBD	848	Asn $\Rightarrow$ Lys	AAT $\Rightarrow$ AAA				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0237	CAIS	Substitut	7	LBD	2906	zero					Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992
0238	CAIS	Substitut	7	LBD	2906	zero					Jakubzik et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0239	PAIS	Substitut	7	LBD	853	Ser $\Rightarrow$ Stop	T $\underline{C}$ A $\Rightarrow$ T $\underline{G}$ A				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0240	CAIS	Substitut	7	LBD	2920	Ser $\Rightarrow$ Stop	T $\underline{C}$ A $\Rightarrow$ T $\underline{G}$ A				DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0241	CAIS	Substitut	7	LBD	2923	Arg $\Rightarrow$ Lys	AGA $\Rightarrow$ AAA				Tincello et al; J Endocrinol 132 Suppl, Abstr 87, 1992
0242	CAIS	Substitut	7	LBD	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0243	CAIS	Substitut	7	LBD	2925	Arg $\Rightarrow$ Cys	CGC $\Rightarrow$ TGC				Lobaccaro et al; Pediat Res 33: Abstr 115, 1993
					*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys				
					*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys				
					*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys				

Accession #	Mutation type	Proven pathogenicity	CpG proven hot spot	Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
0244 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	low			Female	Normal	pos Morono et al; Human Mutation 6: 152-162. 1995
0245 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	zero			Female	Normal	Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 40: 519, 1993
0246 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>				Female	Normal	Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0247 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>				Female	Normal	Hiort et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0248 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	v low	high		Female	Normal	pos Malmgren et al; Clin Genet 50:202-205, 1996
0320 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>				Female	Normal	Komori et al; J Obstetrics & Gynecol Res. 23: 277-81, 1997
0468 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	zero			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0469 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	normal high			Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0527 CAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ Cys <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>TGC</u>	v low	high		Female	Normal	Elihaj et al; 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001
0528 PAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ His <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CAC</u>	normal high			Male	Ambiguous	Elihaj et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001
0251 PAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ His <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CAC</u>	normal high			Male	Ambiguous	Chang et al; 73rd Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0252 PAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ His <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CAC</u>	normal high			Male	Ambiguous	Batch et al; Hum Mol Genet, 1:497, 1992
0253 PAIS	Substitut 7	*	855	Arg $\Rightarrow$ His <u>CGC</u> $\Rightarrow$ <u>CAC</u>	normal high			Male	Ambiguous	Hiort et al; Am J Med Genet 63: 218-222. 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CPG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference		
					Exon	Domain	hot Amino acid	Antic acid	Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k
0254 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		zero				
0255 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		low	high	norm		
0301 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		14				
0250 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		zero				
0302 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		14				
0249 CAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC		low				
0344 PAIS	Substitut	7	LBD	* 855	2926		Arg=>His	CGC=>CAC						
0470 CAIS	Substitut	7	LBD	856	2930		Phe=>Leu	TTC=>TTG						
0356 CAIS	Substitut	7	LBD	857			Tyr=>Stop	TAC=>						
0256 CAIS	Substitut	7	LBD	863	2950		Leu=>Arg	CTG=>CGG						
0257 CAIS	Substitut	7	LBD	* 864	2952		Asp=>Asn	QAC=>AAC		low				
0471 CAIS	Substitut	7	LBD	864	2952		Asp=>Asn	GAC=>AAC						
0258 CAIS	Substitut	7	LBD	* 864	2953		Asp=>Gly	GAC=>GGC		zero				

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change hot Amino acid	Amino acid Base	Exon 1 tracts Poly	Androgen Binding Poly	Thermostable	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0472	CAIS	Substitut	7 LBD	864	Asp $\Rightarrow$ Gly	Gly #	Bmax	Kd		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0486	CAIS	Substitut	7 LBD	2953	GAC $\Rightarrow$ GGC					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0560	CAIS	Substitut	7 LBD	865	Ser $\Rightarrow$ Pro	TCC $\Rightarrow$ CCC				Female	Normal		Mongan et al; J Clin Endocrinol Metab 87: 1057-1061, 2002
0259	PAIS	Substitut	7 LBD	2955	Ser $\Rightarrow$ Pro	TCC $\Rightarrow$ CCC				Male	Ambiguous		Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992
0345	PAIS	Substitut	7 LBD	866	Val $\Rightarrow$ Leu	21			de novo mut. also Phe868Leu mut -no effect horm binding	Female	Normal		Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992
0260	PAIS	Substitut	7 LBD	2958	GTG $\Rightarrow$ TTG					Male	Ambiguous		Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992
0261	PAIS	Substitut	7 LBD	866	Val $\Rightarrow$ Leu	25				Male	Ambiguous		Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993
0262	PAIS	Substitut	7 LBD	2958	GTG $\Rightarrow$ TTG					Male	Ambiguous		Hiort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
0263	CAIS	Substitut	7 LBD	866	Val $\Rightarrow$ Leu	25				Male	Ambiguous		Merkle et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993
0264	CAIS	Substitut	7 LBD	2958	GTG $\Rightarrow$ TTG					Female	Normal		Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993
0265	CAIS	Substitut	7 LBD	866	Val $\Rightarrow$ Met	20				Female	Normal		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45:733 -739, 1996
0266	PAIS	Substitut	7 LBD	2958	GTG $\Rightarrow$ ATG					Female	Normal		Lubahn et al; Proc Natl Acad Sci. 86: 9534, 1989
0267	PAIS	Substitut	7 LBD	866	Val $\Rightarrow$ Met	20				Female	Normal		McPhail et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
				2958	GTG $\Rightarrow$ ATG								Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
													neg

de novo mutation -  
mosaic 2 functionally  
diff AR's

de novo mutation -  
mosaic 2 functionally  
diff AR's

Accession #	Phenotype	Mutation type	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
		Exon	hot spot	Amino acid	Poly Gln #	Poly Bmax	Genitalia		
		Domain	Base	Base			rearing		
0373	Prostate cancer	Substitut	7 LBD	*	866 2958	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>	Somatic mutation	Male	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0473	CAIS	Substitut	7 LBD	*	866 2958	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>	Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0474	CAIS	Substitut	7 LBD	*	866 2958	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>	Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0475	CAIS	Substitut	7 LBD	*	866 2958	Val $\Rightarrow$ Met <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>	Female	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0268	CAIS	Substitut	7 LBD	*	866 2959	Val $\Rightarrow$ Glu <u>GTG</u> $\Rightarrow$ <u>GAG</u>	Female	Normal	McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0269	PAIS	Substitut	8 LBD	*	869 2969	Ile $\Rightarrow$ Met <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>ATG</u>	*	Ambiguous	Bevan et al; Hum Mol Genes 5: 265-273, 1996
0270	PAIS	Substitut	8 LBD	*	870 2971	Ala $\Rightarrow$ Val <u>GCG</u> $\Rightarrow$ <u>GTG</u>	Male	Ambiguous	Hiort et al; Eur J Pediatr, 153:317, 1994
0315	PAIS	Substitut	8 LBD	*	870 2971	Ala $\Rightarrow$ Gly <u>GCG</u> $\Rightarrow$ <u>GCG</u>	Male	Ambiguous	Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997
0271	PAIS	Substitut	8 LBD	*	870 2971	Ala $\Rightarrow$ Gly <u>GCG</u> $\Rightarrow$ <u>GCG</u>	Female	Ambiguous	Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0562	MAIS	Substitut	8 LBD	*	870 2971	Ala $\Rightarrow$ Gly <u>GCG</u> $\Rightarrow$ <u>GCG</u>	Male	Normal	Zenteno et al; Horm Res 57: 90-93, 2002
0272	MAIS	Substitut	8 LBD	*	871 2973	Arg $\Rightarrow$ Gly <u>AGA</u> $\Rightarrow$ <u>GGA</u>	24	normal normal norm	Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999
0273	Prostate cancer	Substitut	8 LBD	*	874 2982	His $\Rightarrow$ Tyr <u>CAT</u> $\Rightarrow$ <u>TAT</u>	Male	Normal	Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0274	Prostate cancer	Substitut	8 LBD	*	874 2982	His $\Rightarrow$ Tyr <u>CAT</u> $\Rightarrow$ <u>TAT</u>	Male	Normal	Tan et al; J of Urology 155: 340A, 1996

Accession #	Mutation type	Proven hot spot	Q/G Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven hot spot	Q/G Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven hot spot	Q/G Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family history	Reference
0538	CAIS	Substitut 8 LBD	874 2983	His $\Rightarrow$ Arg <u>CAT</u> $\Rightarrow$ <u>CGT</u>	zero	Male	Normal	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001	
0275	LNCap mutation	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	Altered binding specificity - somatic mutation	Male	Normal	Yeldsolte et al; Biochem Biophys Res Comm. 172:534, 1990	
0276	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	Somatic mutation 1/8 endocrine resistant therapy cases	Male	Normal	Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993	
0277	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	6 out of 24 patients screened - somatic mutation	Male	Normal	Gaddipati et al; Cancer Res, 54:2861-2864, 1994	
0278	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	3 out of 22 cases in metastatic tissue -somatic mutation	Male	Normal	Suzuki et al; Prostate 29:153-158, 1996	
0279	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	Somatic mutation in bone metastases of Prostate cancer	Male	Normal	Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996	
0432	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	877 2991	Thr $\Rightarrow$ Ala <u>ACT</u> $\Rightarrow$ <u>GCT</u>	Som mut found in 5 of 16 patients treated with flutamide	Male	Normal	Taplin et al; Cancer Research 59: 2511-2515 1999	
0280	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	*	877 2992	Som mut. in 86% of isolates . Stimulated by estrogen & progest	Male	Normal	Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995	
0539	PAIS	Substitut 8 LBD	879 2997	Asp $\Rightarrow$ Tyr <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>TAC</u>	normal	Male	Ambiguous	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001	
0533	Prostate cancer	Substitut 8 LBD	879 2998	Asp $\Rightarrow$ Gly <u>GAC</u> $\Rightarrow$ <u>GCC</u>	Treated with bicalutamide - somatic mutation	Male	Normal	Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr 1738, 2001	
0281	CAIS	Substitut 8 LBD	881 3003	Leu $\Rightarrow$ Val <u>CTA</u> $\Rightarrow$ <u>GTA</u>	Somatic instability in polyglutamine tract	Female	Normal	Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995	
0282	CAIS	Substitut 8 LBD	883 3009	Lys $\Rightarrow$ Stop <u>AAG</u> $\Rightarrow$ <u>TAG</u>	zero	Female	Normal	Trifiro et al; Am J Med Genet. 40:493, 1991	
0283	MAIS	Substitut 8 LBD	*	886 3018	Met $\Rightarrow$ Val <u>ATG</u> $\Rightarrow$ <u>GTG</u>	23	normal normal norm	Oligospermia-50% red. in transactivation	Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven hot spot	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Exon	Amino acid	Poly Amino acid	Poly Amino acid	rearing		
			Domain	Base	Base	Gln #	Gly #	Comments		
0309	MAIS	Substitut	8 LBD	*	886	Met $\Rightarrow$ Val	21	Oligospermia-50% red. in transactivation	Male	Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996
0533	PAIS	Substitut / Splice	8 LBD	*	888	ATG $\Rightarrow$ GTG	21	silent mut.-part exon 8 + part of 3' untransl also small amt. wt AR	Male	Hellwinkel et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 2569-2575, 2001
0540	PAIS	Substitut / Splice	8 LBD	*	3026	Ser $\Rightarrow$ Ser	21	normal	Ambiguous	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0476	CAIS	Substitut	8 LBD	*	888	AGC $\Rightarrow$ AGT	24	normal	Male	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0284	CAIS	Substitut	8 LBD	*	889	Ser $\Rightarrow$ Ser	21	normal	Female	Pinsky et al; Clin Inv Med. 15:456, 1992
0285	PAIS	Substitut	8 LBD	*	3027	Val $\Rightarrow$ Met	24	normal	Female	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994
0321	PAIS	Substitut	8 LBD	*	889	GTG $\Rightarrow$ ATG	24	normal	Female	Essawi et al; Disease Markers 13: 99-105, 1997
0433	Prostate cancer	Substitut	8 LBD	*	890	Val $\Rightarrow$ Met	24	normal	Female	Taplin et al; Cancer Research 59:2511-2515, 1999
0389	CAIS	Substitut	8 LBD	*	3030	GTG $\Rightarrow$ ATG	24	normal	Male	neg Peters et al; Mol & Cellular Endocrinol. 148: 47-53, 1999
0375	CAIS	Substitut	8 LBD	*	892	Asp $\Rightarrow$ Asn	26	mutation also found in peripheral blood	Female	pos Knoke et al; Human Mutation 12: 220, 1998
0413	CAIS	Substitut	8 LBD	*	3036	GAC $\Rightarrow$ AAC	26	Reduced transactivation	Female	Kanayama et al; Int J Urology 6: 327-330, 1999
0386	CAIS	Substitut	8 LBD	*	892	Pro $\Rightarrow$ Leu	26	mutation found in two siblings	Female	Giweckman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0286	CAIS	Substitut	8 LBD	*	3037	CCG $\Rightarrow$ CTG	26	low	Reduced transactivation	neg Hiort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
								de novo mutation	Female	

Pathogenicity	Proven	CpG Position	Change	Exon 1 traits		Androgen Binding	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference	
				hot spot	Exon Domain	Amino acid	Poly Gly #	Poly Gly #	Bmax	Kd		
Accession #	Mutation type	Substituted	902	Gln $\Rightarrow$ Arg	LBD	903	Val $\Rightarrow$ Met	CGA $\Rightarrow$ CGA	low		Normal	Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
00287	Prostate cancer	Substituted	3066	Val $\Rightarrow$ Met	LBD	3069	Pro $\Rightarrow$ Ser	ATG $\Rightarrow$ TGC	23	normal high	Female	McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
00288	PAIS	Substituted	903	Pro $\Rightarrow$ Ser	LBD	904	Pro $\Rightarrow$ His	CCC $\Rightarrow$ TCC	zero		Female	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
00289	CAIS	Substituted	3072	Leu $\Rightarrow$ Phe	LBD	3073	Gly $\Rightarrow$ Arg	CCC $\Rightarrow$ CAC	low	normal	Female	McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
00290	CAIS	Substituted	904	Leu $\Rightarrow$ Phe	LBD	907	Gly $\Rightarrow$ Arg	CTT $\Rightarrow$ TTT	low	normal	Female	Bevan et al; J Steroid Biochem Molec Biol 61: 19-26, 1997
00291	CAIS	Substituted	3081	Leu $\Rightarrow$ Phe	LBD	909	Gly $\Rightarrow$ Arg	GGG $\Rightarrow$ AGG	low	normal	Female	Choong et al; J Clin Endocrinol Metab, 81: 236-243, 1986
00292	PAIS	Substituted	3087	Gly $\Rightarrow$ Glu	LBD	3087	Gly $\Rightarrow$ Glu	GGG $\Rightarrow$ GAG	low	normal	Female	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
00374	Prostate cancer	Substituted	909	Gly $\Rightarrow$ Glu	LBD	3088	Gly $\Rightarrow$ Glu	GGG $\Rightarrow$ GAG	low	normal	Male	Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
00327	Prostate cancer	Substituted	910	Lys $\Rightarrow$ Arg	LBD	3091	Arg $\Rightarrow$ AGA	CCC $\Rightarrow$ TCC	19		Male	Knoke et al; Andrologia 31: 199-201, 1999
00430	PAIS	Substituted	911	Val $\Rightarrow$ Leu	LBD	3093	Pro $\Rightarrow$ Ser	CTC $\Rightarrow$ CCT			Male	Ghiringhelli and Brown; Paed Res, 33(5) Suppl, Abstr 95, 1993
00293	PAIS	Substituted	913	Pro $\Rightarrow$ Ser	LBD	3099	Arg $\Rightarrow$ Arg	CCC $\Rightarrow$ TCC			Female	Radnay et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997
00318	CAIS	Substituted	916	Phe $\Rightarrow$ Leu	LBD	3110	His $\Rightarrow$ Arg	CTC $\Rightarrow$ TTG	low	high	Female	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
00477	CAIS	Substituted	917	His $\Rightarrow$ Arg	LBD	3112	Gln $\Rightarrow$ Arg	CAC $\Rightarrow$ CGC			Female	Nazereth et al; 79th US Endo Soc Meetings Abstr, P-489, 1997
00303	Prostate cancer	Substituted	919	Gln $\Rightarrow$ Arg	LBD	3118	CAG $\Rightarrow$ CGG				Male	Nazereth et al; 79th US Endo Soc Meetings Abstr, P-489, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	External	Family
			hot spot	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Genitalia	history
			Domain	Base	Bmax	Rd	Comments	Reference
0294	CAIS	Splice	exon1 intron 1	gt <u>a</u> ⇒ gtt <u>a</u>	24	23		Trifiro et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0304	CAIS	Splice	exon2 intron 2	ct <u>g</u> ⇒ ct <u>a</u>			Substitution at +1 position of donor splice site	neg Hellwinkel et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 68: 1-9, 1999
0479	CAIS	Splice	exon2 intron 2	⇒	zero		Substitution at +1 pos of donor splice site - lacks exon 2	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0480	CAIS	Splice	exon2 intron 2	⇒				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0295	CAIS	Splice	exon3 intron 3	⇒			Substitution at +1 position of donor splice site	Evans et al; J Endocrinol 129 Suppl, Abstr 65, 1991
0478	CAIS	Splice	exon3 intron 3	gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u> gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u> gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u>	normal		Substitution at +1 position of donor splice site	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0296	CAIS	Splice	exon4 intron 4	gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u> gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u> gg <u>t</u> ⇒ g <u>t</u>	zero		+1 pos of donor site. Splice site activated & del of aa's 683-723	Ris-Stalpers et al; Proc Natl Acad Sci 87:866-70, 1990
0297	CAIS	Splice	exon6 intron 6	gt <u>a</u> ⇒ t <u>a</u> ta <u>g</u> ⇒ ta <u>t</u> a <u>g</u> ⇒ a <u>c</u>	21	zero	Substitution at +3 position of donor splice site	pos Pinsky et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0503	PAIS	Splice	exon6 intron 6	gt <u>t</u> ⇒ ta <u>t</u> a <u>g</u> ⇒ a <u>c</u>	low	normal	Subst. at +5 position of donor splice site, stop at + 79 bases	Sammarco et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3256-3261, 2000
0541	CAIS	Splice	exon6 intron 6	gt <u>t</u> ⇒ ta <u>t</u> a <u>g</u> ⇒ a <u>c</u>	zero		Sust. at +6 position of donor splice site.	Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0298	CAIS	Splice	exon7 intron 7	gt <u>t</u> ⇒ ta <u>t</u> gt <u>t</u> ⇒ ta <u>t</u> gt <u>t</u> ⇒ g <u>t</u>	zero		Subst. at +1 pos of donor splice, - exon <sup>7</sup> , stop + 10 aa exon 8	pos Lim et al; Mol & Cell Endocrinology 131: 205-210, 1997
0502	CAIS	Splice	exon7 intron 7	gt <u>t</u> ⇒ ta <u>t</u> gt <u>t</u> ⇒ g <u>t</u>			Substitution at + 1 position of donor splice site	Choi et al; Arch Gynecol Obstet 233: 201-205, 2000
0299	PAIS	Splice	2/exon 3	gt <u>t</u> ⇒ g <u>t</u>			Subst. at -11 pos of acceptor site. 2 transc, 1, -exon 3, 1, +69 nt.	Bruggenwirth et al; Am J Hum Genet 61: 1067-1077, 1997

Accession #	Mutation type	CpG Position	Change	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Family history	Reference
Phenotype		hot spot	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	External Genitalia	
		Exon	Base	Bmax	Bmax		
0317	Breast Cancer	Splice		≥		Female	Normal
0351	CAIS	Substitution	intron 2	≥ gt ⇒ at		Female	Normal
0088	PAIS	Deletion	intron 2	≥		Ambiguous	
0312	Prostate Cancer	Substitution	5' UTR	agc ⇒ atc	6 kb del at -18 pos of Male acceptor site 2 transcr. 1 wt, 1 minus exon 3	Male	
0313	Prostate Cancer	Substitution	5' UTR	≥ ggc ⇒ gac	+2 pos from transcription initiation site AR-TIS II	Male	Normal
0323	Prostate Cancer		3' UTR	≥	+214 pos from transcription initiation site AR-TIS II	Male	Normal
					Som mut. polymorph seq 2820-36 downstream to transl. init. site	Male	Normal

REVENDICATIONS

5 1) Un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou 10 d'ARN à réprimer spécifiquement.

15 2) Un oligonucléotide selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement est choisie dans le groupe comprenant des ARN messagers ou ribosomiques et des gènes.

20 3) Un oligonucléotide selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

25 4) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés ont la même taille.

30 35 5) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les deux séquences oligonucléotidiques complémentaires ont la même taille en l'absence d'un à cinq nucléotides non appariés à l'une de leurs extrémités 3' ou 5'.

5                   6) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

10                 7) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est de nature ribonucléotidique, désoxyribonucléotidique ou mixte.

15                 8) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible, désigné brin antisens, est majoritairement de nature ribonucléotidique et en ce que l'autre séquence oligonucléotidique, désigné brin sens, est de nature ribonucléotidique désoxyribonucléotidique ou mixte.

20                 9) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend, de préférence à l'extrémité 3' de chaque séquence oligonucléotidique, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride.

25                 10) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont complémentaires de la séquence cible.

30                 11) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride ne sont pas complémentaires de la séquence cible.

12) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont des Thymines.

5 13) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est couplé à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, ciblage ou adressage dans les cellules.

10 14) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un 15 gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

20 15) Un oligonucléotide selon la revendication 14, caractérisé en ce que ledit gène est choisi dans le groupe comprenant les gènes cellulaires de la famille BCL2, BCL XL, les gènes codant des protéines des familles des métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), 25 ainsi que celle des activateurs, des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase, le gène codant la télomérase, les gènes codant les récepteurs des facteurs de croissance mutés ou non, les gènes codant les formes mutées 30 des récepteurs nucléaires d'hormones, les gènes codant des protéines nécessaires au déroulement du cycle cellulaire.

35 16) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est  
substantiellement complémentaire d'une séquence cible  
appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène  
codant le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ .

5

17) Un oligonucléotide selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une  
desdites séquences oligonucléotidiques est  
substantiellement complémentaire d'une séquence cible  
appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène  
codant l'une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un  
membre de la famille de ce facteur de croissance.

10

18) Un oligonucléotide selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une  
desdites séquences oligonucléotidiques est  
substantiellement complémentaire d'une séquence cible  
appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un  
gène viral.

20

25

19) Un oligonucléotide selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une  
desdites séquences oligonucléotidiques est  
substantiellement complémentaire d'une séquence cible  
appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un  
gène codant une protéine mutée.

30

20) Un oligonucléotide selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une  
desdites séquences oligonucléotidiques est  
substantiellement complémentaire d'une séquence cible  
appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un  
gène responsable de l'inactivation de la p53.

5

21) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager choisi parmi les gènes codant la p53 mutée ou la protéine E6 d'un HPV.

10

15

22) Un oligonucléotide selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est实质上 complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4.

20

25

23) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à la partie d'un gène résultant d'une translocation chromosomique codant pour la jonction d'une protéine de fusion de façon à inhiber les effets de ladite protéine de fusion exprimée par ce gène.

30

35

25) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est la protéine PML-RAR $\alpha$ .

26) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté.

5

27) Un oligonucléotide selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est实质iellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté, portant par exemple l'une au moins des mutations du tableau 5 de l'annexe C.

10

28) Composition notamment pharmaceutique pour être utilisée dans la recherche de la fonction de gène ou à des fins thérapeutiques ou diagnostiques, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent actif au moins un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27.

20

29) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'un gène nocif.

25

30) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'une protéine de fusion.

30

31) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 29 ou 30, caractérisée en ce que ladite maladie est un cancer.

35

32) Utilisation d'un oligonucléotide selon  
l'une quelconque des revendications 20 à 22 pour la  
préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la  
prévention ou le traitement d'un cancer résultant de  
l'expression d'un gène codant pour une protéine p53 mutée.

10 pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement  
d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour  
la protéine E6 de HPV.

34) Utilisation d'un oligonucléotide selon  
15 l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la  
préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la  
prévention ou le traitement d'une maladie infectieuse ou  
virale, en particulier le SIDA, les maladies infectieuses  
non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld  
20 Jacob.

35) Utilisation d'un oligonucléotide selon  
l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la  
préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la  
prévention ou le traitement d'une maladie virale à  
l'origine de cancers.

36) Utilisation d'un oligonucléotide selon  
l'une quelconque des revendications 1 à 13, 16 ou 17 pour  
la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour  
la prévention ou le traitement d'une maladie d'une maladie  
liée à une hypervascularisation comme la dégénérescence  
maculaire liée à l'age, l'angiogénèse tumorale, les  
rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite  
rhumatoïde.

1 / 14

Fig. 1 A

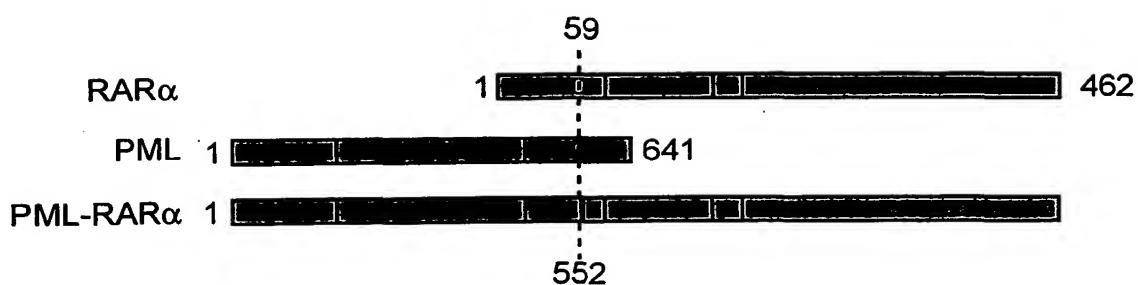
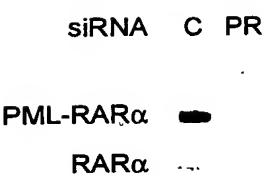


Fig. 1 B



2/14

Fig. 2 A

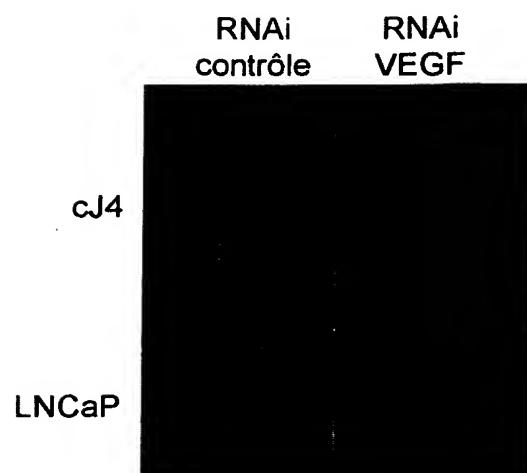


Fig. 2 B

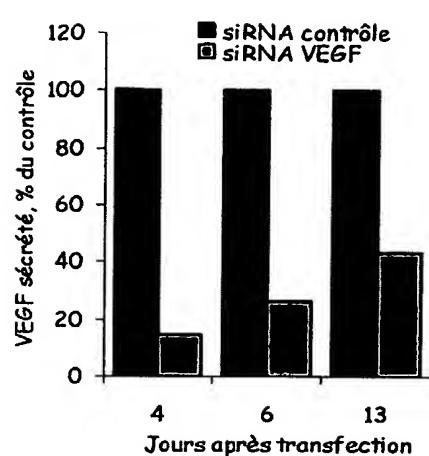


Fig. 2 C

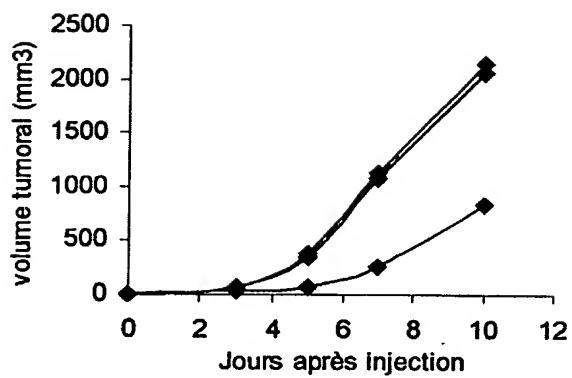


Fig. 2 D

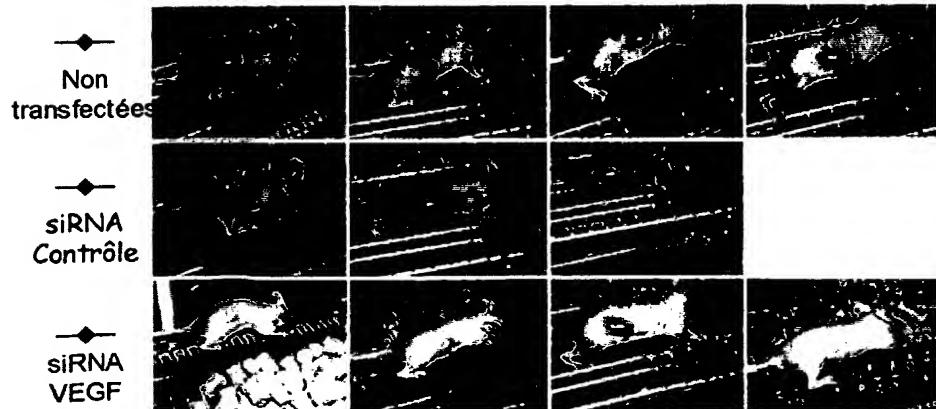


Fig. 2 E

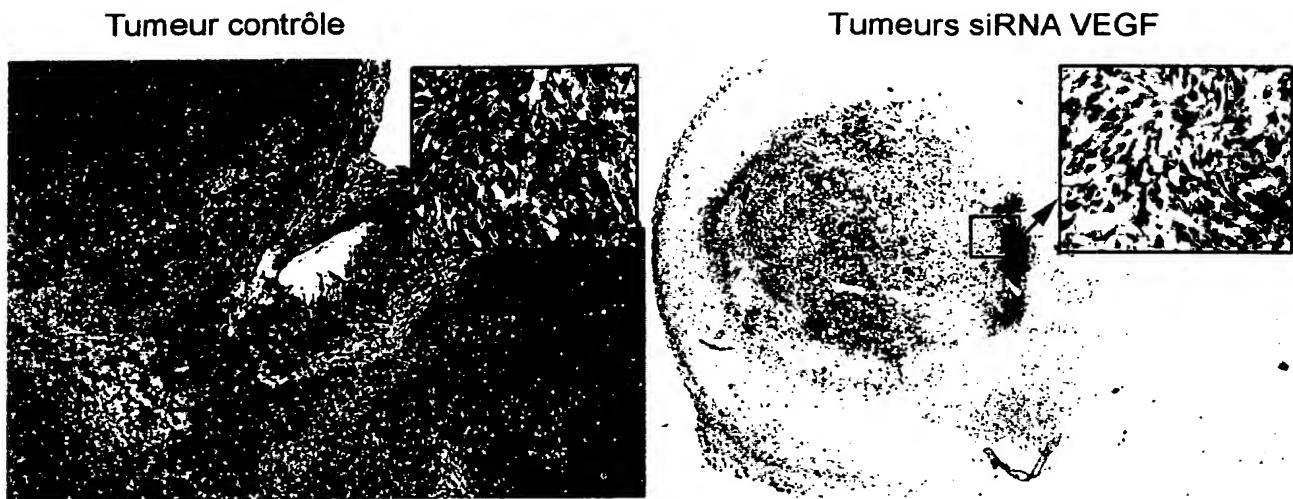
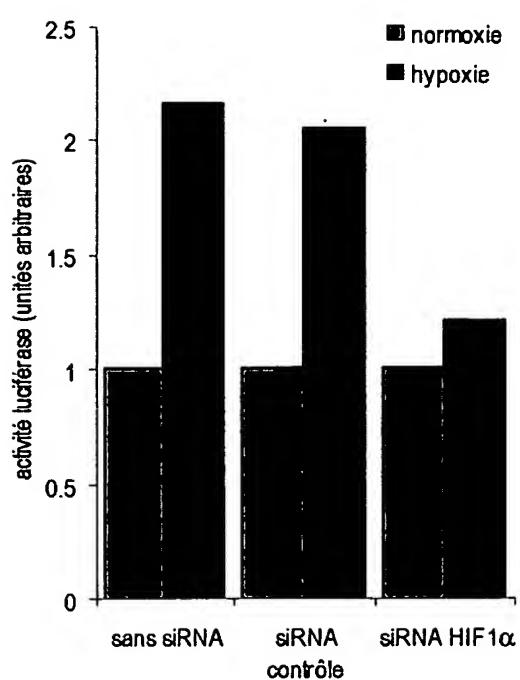


Fig. 3



4 / 14

Fig. 4 A

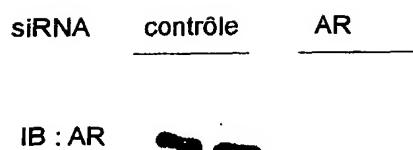


Fig. 4 B

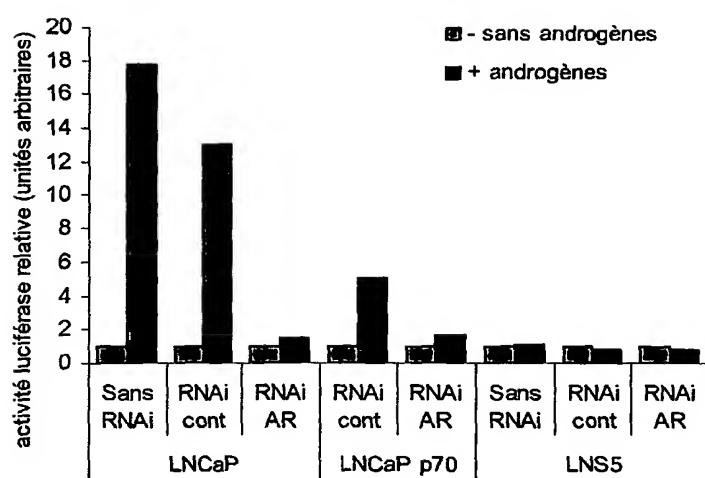
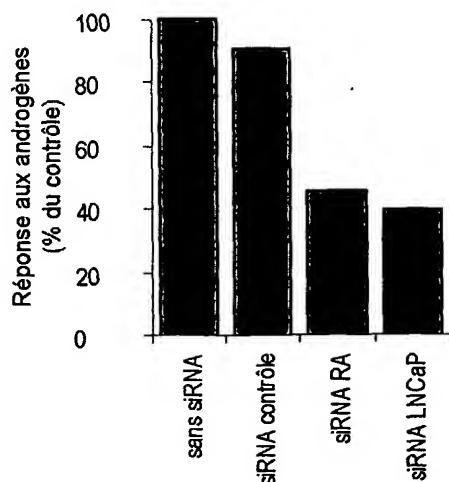


Fig. 4 C



5 / 14

Fig. 4 D

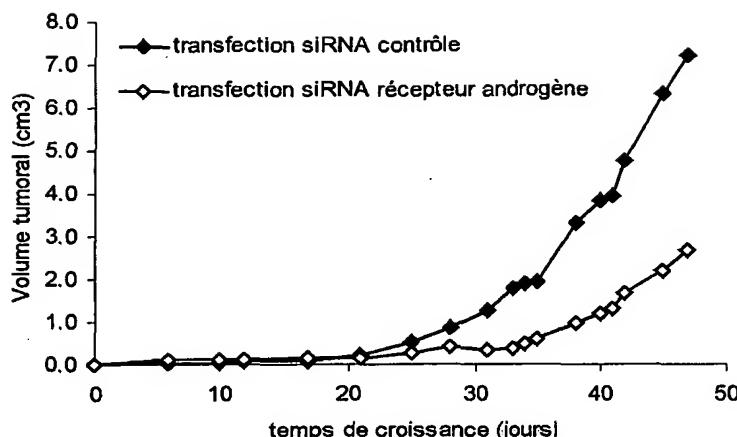


Fig. 4 E

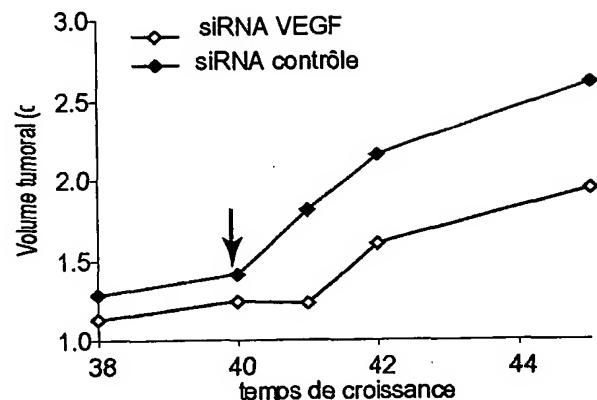
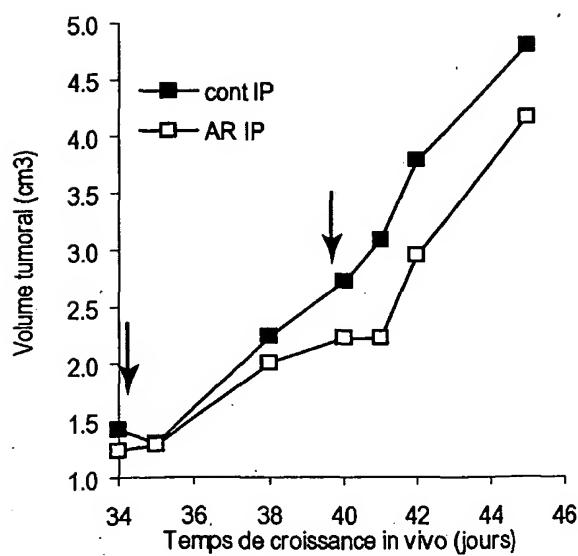


Fig. 4 F



6/14

Fig. 5 A

1 atggaggagc cgca gtcaga tcctagcg tc gaggccctc tg agt cagga aacat tttca  
61 gacctatgga aactacttcc tgaaaacaac gttctgtccc ccttgcgc ccaagcaatg  
121 gatgatttga tgctgtcccc ggacgatatt gaacaatggt tcaactgaaga cccaggtcca  
181 gatgaagctc ccagaatgco agaggctgct ccccccgtgg cccctgcacc agcagctcct  
241 acaccggcgg cccctgcacc agccccctcc tggccctgt catcttctgt ccctcccaag  
301 aaaaccttacc agggcagcta cggtttccgt ctggccttct tgcatcttgg gacagccaag  
361 tctgtgactt gcacgtactt ccctgcctc aacaagatgt tttgccaact ggccaagacc  
421 tgccctgtgc agctgtgggt tgattccaca ccccccgcgt gcacccgcgt ccgcgcctat  
481 gccatctaca agca gtcaca gcacatgacg gaggttgc tggcgtgc ccaccatgag  
541 cgctgctcag atagcgatgg tctggccctt cctcagcattt ttagccatgg ggaaggaaat  
601 ttgcgtgtgg agtatttggta tgacagaaac attttcgac atagtggtt ggtgcctat  
661 gagccgcctg aggttggctc tgactgtacc accatccact acaactacat gtgtacat  
721 tcctgcattt gccgcattt gaa ccggaggccc atcctcattt tcatttccact ggaagactcc  
781 agtggtaatc tactgggacg gaacagctt gaggtgcgtg tttgccttgc tcctggaga  
841 gaccggcgca cagaggaaga gaatctccgc aagaaagggg agcctcacca cgagctgccc  
901 ccagggagca ctaagcgagc actgccaac aacaccatgctt cctccccc gccaaagaag  
961 aaaccactgg atggagaata ttccacccctt cagatccgtg ggcgtgagcg ctccgagatg  
1021 ttccgagagc tgaatgaggg cttggactt aaggatgccc aggtgggaa ggagccaggg  
1081 gggagcaggg ctcactccag ccacccgttgaag tccaaaaagg gtcagtctac ctccccccat  
1141 aaaaaactca ttttcaagac agaaggccct gactcagact ga

7/14

Fig. 5 B

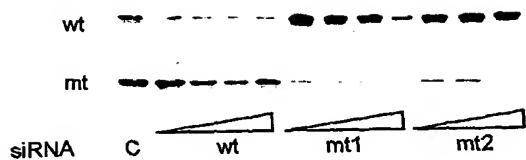


Fig. 5 C

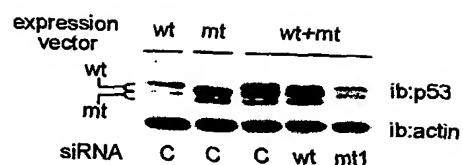


Fig. 5 D

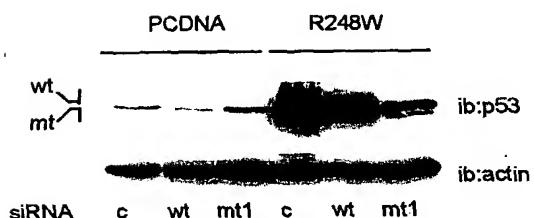
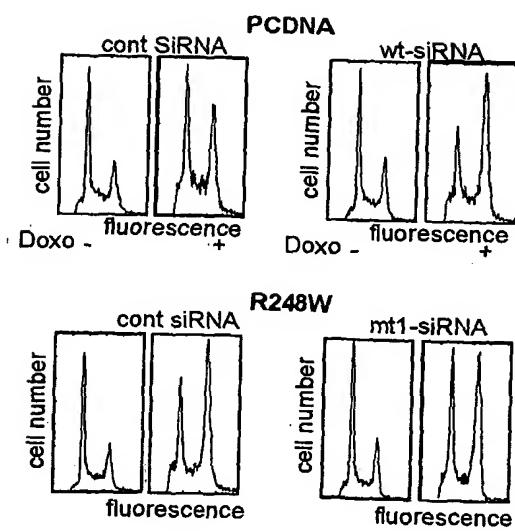
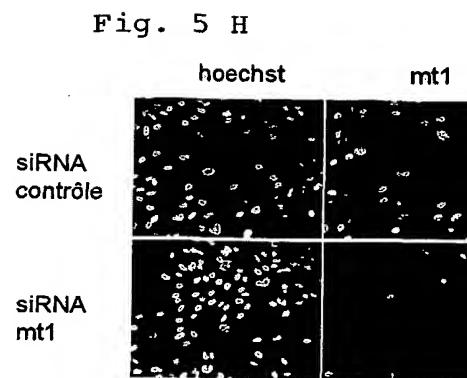
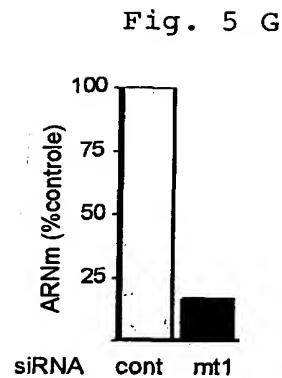
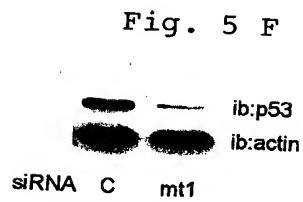


Fig. 5 E



8 / 14

**Fig. 5 I**

Doxo	-	+	-	+	-	+
lb : P53 mut	C	WT	mt1			
siRNA	C	WT	mt1			

**Fig. 5 J**

luc/b-Gal (a.u.)

siRNA	p53	luc/b-Gal (a.u.)
C	-	~1,3
C	wt	~1,3
C	mt	~0,2
C	wt+mt	~0,2
wt	mt	~1,1
mt	wt	~1,2
mt	wt+mt	~0,5

**Fig. 5 K**

p53	-	wt	mt	wt+mt
siRNA	C	C	C	C

ib:p53  
ib:p21  
ib:tubulin

9/14

Fig. 6 A

1 actacaataa ttcatgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcggttcaa ccgaaaccgg  
 61 ttagtataaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaa  
 121 ggagcgaccc agaaaattac cacagttat cacagagctg ccaaacaacta tacatgatata  
 181 aatattagaa tgggtgtact gcaagcaaca gttactgcg cgtgaggat atgactttgc  
 241 tttcgggat ttatgcatac tataatagaga tgggaatcca tatgtgtat gtgataaattg  
 301 tttaaagttt tattctaaaa ttagtggata tagacattat tttatagtt tttatggaaac  
 361 aacattagaa cagcaatac acaaaccgtt gtgtgatttg ttaatttaggt gtattaaactg  
 421 tc当地ggca ctgtgtctg aaaaaggca aagacatctg gacaaaaaggc aaagattcca  
 481 taatataagg ggtcggtgga cgggtcgatg tatgtcttgc tgcagatcat caagaacacg  
 541 tagagaaacc cagctgtat catgcattgaa gatacaccta catgcattgaa atatatgtt  
 601 gatttgcac cagagacaaat tgatcttc tttatggc aattaaatggc cagctcagag  
 661 gaggaggatg aataatggg tccagctggaa cagcagaac cggcagacagc ccattacaa  
 721 attgttaaccc tttgttgc当地 gtgtgactct acgcttcggg tttgtgtaca aagcacacac  
 781 gtagacattc gtactttggaa agacctgttta atgggcacac taggaattgt gtgc当地atc  
 841 ttttctcaga aacataatc taccatggc gatcctcgag gtaccaatgg ggaagagggt  
 901 acggatgtt aatggatggg tttatgttagag gctgttagttt aaaaaaaaaac agggggatgt  
 961 atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacagggtt aagatgggtt agatgggtt  
 1021 gtaaatgtata atgattttt aacacaggca gaaacacaga cagcacatgc gtttattact  
 1081 gc当地ggaa caaaacaaca tagagatgca gtacagggtt taaaacgaaa gtttattgtt  
 1141 gtc当地ttt tagattttgtt ggatgtgttag acaataatata tttgttctttaga tttaaagct  
 1201 tttatgtataga aaaacaaaatg agagctgcaa aaggagat attgtttagt gaaagacacg  
 1261 ggtatggcaat tactgtatg gaaactcaggc agatgttaca ggtatgggg  
 1321 ct当地ggaccc atgtgtatc tttatgttgc gaaatgggg tttgtgttagt  
 1381 gt当地gggg tggaggggtt gttatgttggaa gacacactat atggcaacaca  
 1441 atatttttaaa ttttactatg aactgttataatg ctttgggggggg  
 1501 agttatgttgc ggtgatgtttt tttatgttgc  
 1561 gttgc当地tgg gtttattgttgc  
 1621 cactattaca acaatattgtt tttatgttgc  
 1681 ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 1741 ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 1801 ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 1861 atggagacac gtttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 1921 gt当地ggatgtt ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 1981 gt当地ggatgtt ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2041 taaaatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2101 aacgagcaga aaaaatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2161 tagatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2221 tttatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2281 ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2341 ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2401 tagatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2461 atgacatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2521 ctttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2581 attcttaggtt ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2641 ctttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2701 ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2761 actctttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2821 agtacagacc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2881 ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 2941 gctgtatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3001 tataactcact ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3061 ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3121 ggagacatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3181 gcatcacttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3241 ggaatcacttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3301 gt当地gggg ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3361 aacgacatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3421 cataccaaatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3481 tc当地ggccat ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3541 gacatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3601 agtacacttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3661 ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3721 ggacataatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3781 ctttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3841 atgttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3901 gcttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc  
 3961 atacacatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc ttttgc当地tgg ttttactatgttgc

Fig. 6 A (suite)

4021 gtgttttatt gtatataatt tatttgtta tataccatta ttttaatac atacacatgc  
 4081 acgtttta attacataat gtatatgtac ataatgtat ttttacat aattgttga  
 4141 taccataact tactatttt fctttttat tttcatat aattttttt tttttttt  
 4201 tgggtttt ttaataact gtattactt aacaatgcg cacaacgtt ctgaaaacg  
 4261 cacaacgt gcatcggtt cccaaatcta taaaacatgc aacaggcag gtacatgtcc  
 4321 accgtacatt atacctaagg ttgaaggca aactattgtc gaacaaatatacataat  
 4381 aagtatgggt gtattttt gttgggtttagg aatttggaa gggcgggtt caggcggacg  
 4441 cactgggtat atccatgg gaacaaggcc tccccacgt acagatacac ttgcctctgt  
 4501 aagacccc ttaacagtag atccgtggg cccctctgt cctctatag ttcttttagt  
 4561 ggaagaaact agtttattt atgtgtgtc accaaacatct gtacccatca ttcccccaaga  
 4621 tggatcaggta tttagtatta ctacttcaac tgataccaca cctgtatata tagatattaa  
 4681 taatactgtt actactgtt ctacacataa taatccact ttcactgacc catctgtatt  
 4741 gcagcctcca acacctgcg aactggagg gcattttaca ctttcatcat ccactatattag  
 4801 tacacataat tataaaggaa ttccatggta tacattttt gttagcacaa accctaacac  
 4861 agtaactagt agcacacca taccagggtc tcgcccagtgc acacgcctag gattatataag  
 4921 tcgcacaaca caacagggtt aagtgtaga ccctgtttt gtaaccactc ccactaaact  
 4981 tattacatata gataatctgt catatgaagg tataatgtt gataatacat tatattttt  
 5041 tagtaatgtt aatagtattt atatagttcc agatcctgtc ttttggata tagtgctt  
 5101 acataggcca gcattaacct ctaggcgtac tggcattagg tacatgttacaa ttggtaataa  
 5161 acaaacaact cgtatcgta gtggaaaatc tataatgttct aaggtacattt attattatga  
 5221 ttaaagtactt attgtatctg cagaataaaatc aatataacac cttctacata  
 5281 tactaccat tcacatgcg cctcacctac ttcttattaaat aatggattat atgatattta  
 5341 tgcagatgac ttatttacag atatttctac aaccccggtt ccacatgtac cctctacatc  
 5401 tttagtacgtt atatttctg caaatacaac aatttctt ggtgtgtcat acaatattcc  
 5461 tttagtacca ggtcctgata taccatcaa tataactgtac caagctcctt cattaattcc  
 5521 tatagttcca ggtcttcac aatatacaat tattgtgtat gcaggtgact tttagtacca  
 5581 tccttagtt tacatgttac gaaaacgacg taaacgtt ccataattttt ttccagatgt  
 5641 ctcttggct gccttagtgc gccactgtt acttgcctcc tggccatgttca aatccatgg  
 5701 taagcacgga taaatgtt gcaacccacaa acatattata tcatcgaggacatcc  
 5761 tactgcagt tggacatccc tattttccca ttaaaaaacc taacaataac aaaatattag  
 5821 ttccctaaagt atcaggatca caatacagggtt tattttagaa atcattaccc gaccccaata  
 5881 agtttgggtt tcctgacacc tcattttata atccagatc acagcggctg gtttgggct  
 5941 gtgttaggtt tgaggtaggt cgtgtcgc cattagggtt gggcattatgc ggcacatc  
 6001 tattaaataa attggatgac acagaaaatg aacaaacacca attgtgttta attgggttca  
 6061 ataataagaga atgtatatac atggattaca gatcccccatttacatgtt gcaaggtgtt  
 6121 aaccacatc aggggaacac tggggcaaaatc gatcccccatttacatgtt gcaagtaatc  
 6181 cagggtattt tccaccatca gaggtaataa acacagtta tcagatgtt gatatgttcc  
 6241 atactggctt tgggtctatg gacttacta cattacaggc taacaaaatgtt gaaagtccac  
 6301 tggatatttgc tacatcttgc tgcacatatac cagatattataaataatgtt tcagaaccat  
 6361 atggcgacag ctatattttt tatttgcgaa gggacaaat gtttgcatttttgc  
 6421 atagggtctgg tactgttgc gaaaatgtac cagacgattt atacattaaa ggctctgggt  
 6481 ctactgcataa tttagccatg tcaaaattttt tccttacacc tagtgggttct atgggttact  
 6541 ctgtatggcaaa aatattcaat aacacattttt gtttacaacg agcacaggcc  
 6601 gcatatgttgc gggtaacccaa ctatgttca ctgttgcatttttgc  
 6661 tgtcattatgc tgcatttttgc tctacttgcg aaactacata taaaataact  
 6721 agtacactacg acatggggag gaatatgtt tacatgttatttttcaacttgc  
 6781 ccttaactgc agacgttatttgc acatataatgc attcattatgc  
 6841 ggaattttgg tctacaacccat cccccaggag  
 6901 cccaggcaat tgggtgtcaaa aacataatgc  
 6961 aaaaataacac tttttggaa gtaaattttaa  
 7021 ttcccttagg acgcaattt ttaactacaa  
 7081 tagggaaaacg aaaagctaca cccaccatc  
 7141 aacgttaagct gtaagtattt tatgtatgtt  
 7201 gtatgtgtt gatgtgtt gtaaattttaa  
 7261 ataaacacgt gtgtatgtt tttaatttgc  
 7321 taaacttattt gtttcaacac ctactaatttgc  
 7381 atttgttaca tcctgtttt gttttatata  
 7441 gtagtccaa ccgaatttgc ttgcattgtt  
 7501 tctatgtcgtt caactatgtt ttaaacttgc  
 7561 cctgtttcc tggatgttgc tggatgttgc  
 7621 tgcaactactt gatctactt gatattttgc  
 7681 ccttacatc cgctgttagg cacatattttt  
 7741 ttggcataag gttttaaactt ctaaggccaa  
 7801 gtgttaaagggt tagtcatatac ttgttcatattt  
 7861 attttgggtt acacatttac aagcaacttata  
 7861 attttgggtt acacatttac aagcaacttata

11/14

Fig. 6 B

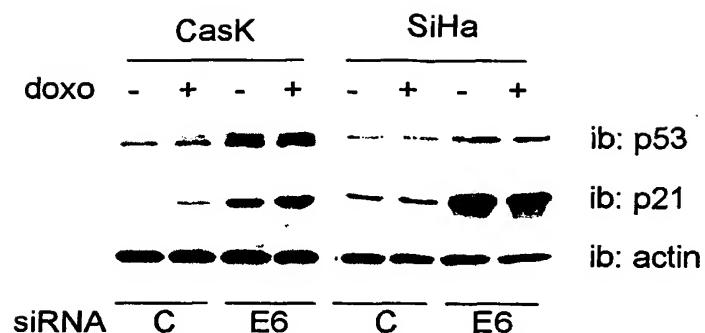


Fig. 6 C

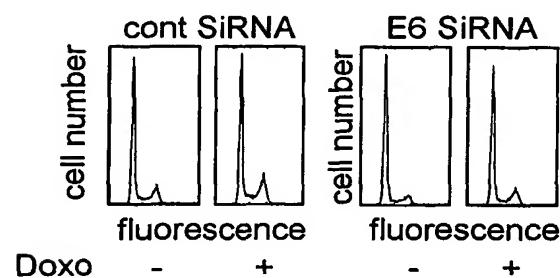
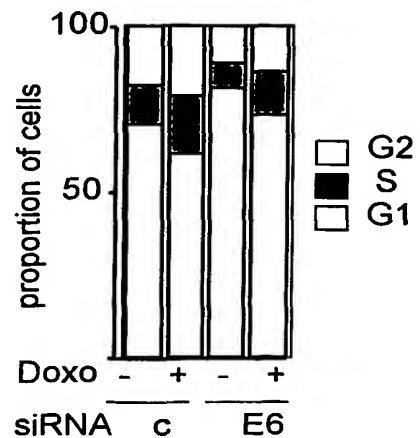


Fig. 6 D



12/14

Fig. 7 A

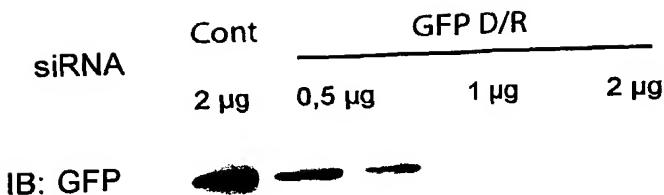


Fig. 7 B

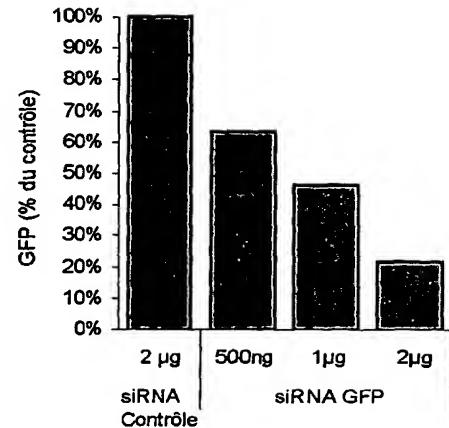
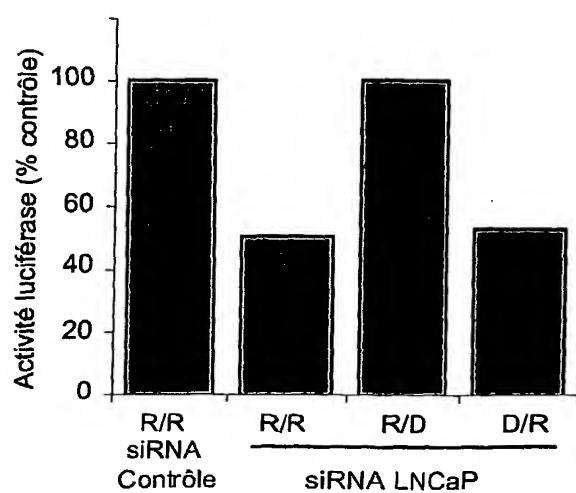


Fig. 7 C



13/14

Fig. 7 D

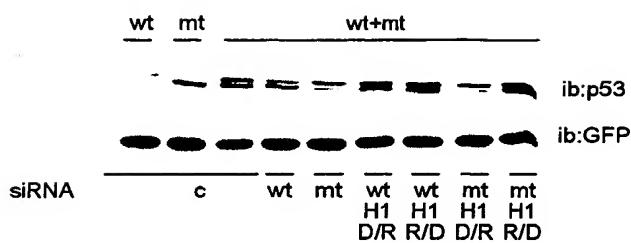
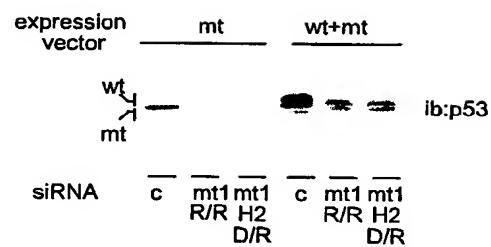
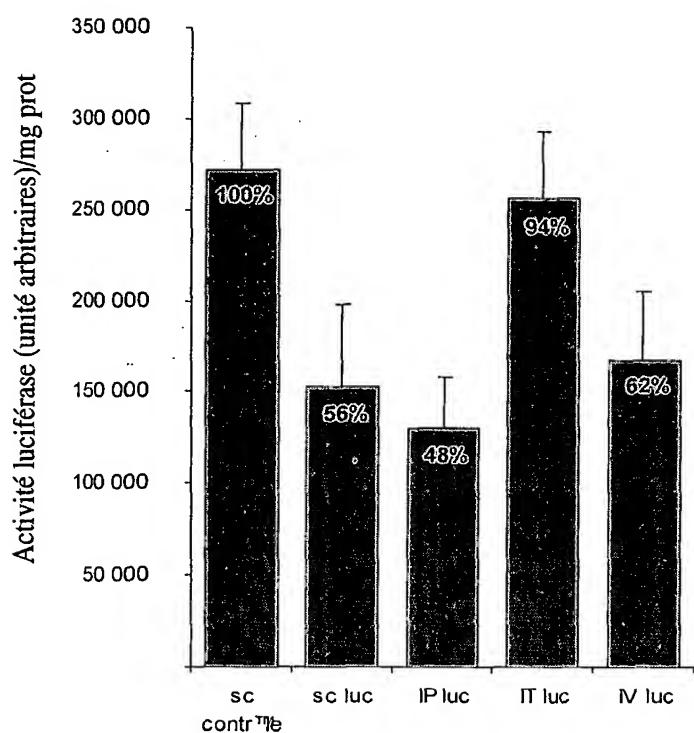


Fig. 7 E



14/14

Fig. 8



## LISTAGE DE SEQUENCES

<110> CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

<120> oligonucleotides inhibiteurs et leur utilisation pour reprimer spécifiquement un gène

<130> 24240PCT Nov 2002

<140> pct/fr02/xxxxxx

<141> 2002-11-08

<150> FR01/14549

<151> 2001-11-09

<150> FR02/04474

<151> 2002-04-10

<160> 77

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(1182)

<223> Séquence du gène p53

<400> 1

atggaggagc	cgcagtcaga	tcctagcgtc	gagccccctc	tgagtcagga	aacatttca	60
gacctatgga	aactacttcc	tgaaaacaac	gttctgtccc	ccttgcgtc	ccaagcaatg	120
gatgatttga	tgctgtcccc	ggacgatatt	gaacaatggt	tcactgaaga	cccaggtcca	180
gatgaagctc	ccagaatgcc	agaggctgt	ccccccgtgg	cccctgcacc	agcagctcct	240
acaccggcgg	cccctgcacc	agccccctcc	tggccctgt	catcttctgt	cccttccag	300
aaaacctacc	agggcagcta	cgtttccgt	ctgggcttct	tgcatattctgg	gacagccaag	360
tctgtgactt	gcacgtactc	ccctgcccctc	aacaagatgt	tttgccaaact	ggccaagacc	420
tgcctgtgc	agctgtgggt	tgattccaca	ccccccccc	gcaccgcgt	ccgcgcctag	480
gccatctaca	agcagtcaca	gcacatgacg	gaggttgtga	ggcgctgccc	ccaccatgag	540
cgtcgctcag	atagcgatgg	tctggcccct	cctcagcatc	ttatccgagt	ggaaggaaat	600
ttgcgtgtgg	agtatttgg	tgacagaaaac	actttcgac	atagtgtgg	gttgccttat	660
gagccgcctg	aggttggtc	tgactgtacc	accatccact	acaactacat	gtgtAACAGT	720
tcctgcattgg	gcggcatgaa	ccggaggccc	atcctcacca	tcatcacact	ggaagactcc	780
agtggtaatc	tactgggacg	gaacagcttt	gaggtgcgtg	tttgccttg	tcctgggaga	840
gaccggcgca	cagaggaaga	gaatctccgc	aagaaagggg	agcctcacca	cgagctgccc	900
ccagggagca	ctaaggcagc	actgccccaa	aacaccagct	cctctccca	gccaagaag	960
aaaccactgg	atggagaata	tttcaccctt	cagatccgt	ggcgtgagcg	cttcgagatg	1020
ttccgagagc	tgaatgaggc	cttggaaactc	aaggatgccc	aggctggaa	ggagccaggg	1080
gggagcaggg	ctcactccag	ccacctgaag	tccaaaagg	gtcagtctac	ctccgcct	1140
aaaaaaactca	tgttcaagac	agaaggcct	gactcagact	ga		1182

<210> 2

<211> 7904

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(7904)  
 <223> Variant HPV16

<400> 2

actacaataa	ttcatgtata	aaactaaggg	cgtaaccgaa	atcggttcaa	ccgaaaccgg	60
ttagtataaa	agcagacatt	ttatgcacca	aaagagaact	gcaatgttc	aggacccaca	120
ggagcgaccc	agaaagttac	cacagttatg	cacagagctg	caaacaacta	tacatgatat	180
aatattagaa	tgtgttact	gcaagcaaca	gttactgcga	cgtgaggat	atgactttgc	240
ttttcgggat	ttatgcata	tatataagaga	tggaaatcca	tatgctgtat	gtgataaaatg	300
tttaaagttt	tattctaaaa	ttagtgagta	tagacattat	tgttatagtt	tgtatggAAC	360
aacattagaa	cagcaataca	acaaaccgtt	gtgtgatttg	ttaatttagt	gtattaactg	420
tcaaaaagcca	ctgtgtcctg	aagaaaagca	aagacatctg	gacaaaaagc	aaagattcca	480
taatataagg	ggtcggtgg	ccggtcgatg	tatgtcttgc	tgcagatcat	caagaacacg	540
tagagaaacc	cagctgtaat	catgcata	gatacaccta	cattgcata	atatatgtta	600
gatttgcac	cagagacaac	tgatctctac	tgttatgagc	aattaaatga	cagctcagag	660
gaggaggatg	aaatagatgg	tccagctgaa	caagcagaac	cggacagagc	ccattacaat	720
attgtaacct	tttgttgc	gtgtgactct	acgcttcgt	tgtgcgtaca	aagcacacac	780
gtagacattc	gtactttg	agacctgtt	atggcaca	taggaattgt	gtgccccatc	840
tgttctcaga	aaccataatc	taccatgg	gatctgcag	gtaccaatgg	ggaagagggt	900
acgggatgta	atggatgg	ttatgttag	gctgttagtgg	aaaaaaaaac	agggatgct	960
atatcagatg	acgagaacga	aatgacagt	gatacagg	aagatttgg	agattttata	1020
gtaaaatgata	atgattattt	aacacaggc	gaaacagaga	cagcacatgc	gttgcattact	1080
gcacaggaag	caaacaaca	tagagatgc	gtacagg	taaaacgaa	gtatttggta	1140
gtccacttag	tgatattatg	gatgtgtg	acaataat	tagtcctaga	ttaaaagcta	1200
tatgtataga	aaaacaaatg	agagctgca	aaaggagat	atttgaaaagc	gaagacagc	1260
ggtatggcaa	tactgaagtg	gaaactcagc	agatgttaca	ggtagaagg	cgcctatgaga	1320
ctgaaacacc	atgttagtc	tatgtgg	gaagtgggg	tggttgcagt	cagtagacta	1380
gtggaagtgg	gggagagggt	gttagtga	gacacactat	atgccaaca	ccacttacaa	1440
atattttaa	tgtactaaaa	actagtaatg	caaaggcagc	aatgttagc	aaatttaaag	1500
agttatacgg	ggtgagttt	tcagaattag	taagaccatt	taaaagtaat	aatcaacgt	1560
gttgcattt	gtgtattgc	gcatttgg	ttacacc	tatagctgc	agtataaaaa	1620
caactattaca	acaatattgt	ttatatttac	acattcaa	tttagcatgt	tcattgggaa	1680
tggttgtgtt	actattag	agatataat	gtggaaaaaa	tagagaaaca	attgaaaaat	1740
tgctgtctaa	actattatgt	gtgtctcc	tgtgtatg	gatagagcct	ccaaaattgc	1800
gtagtacagc	agcagattt	tattgg	aaacagg	atcaaata	atgtaaatgt	1860
atggagacac	gccagaatgg	atacaaagac	aaacagt	acaacatgt	tttaatgtatt	1920
gtacatttga	attatcacag	atgttaca	ggccctacg	taatgacata	gtagacgata	1980
gtgaaattgc	atataaatat	gcacaatttgg	cagacactaa	tagtaatgc	agtccttcc	2040
taaaaagtaa	ttcacaggc	aaaattgtt	aggattgtc	aacaatgt	tgacattata	2100
aacgagcaga	aaaaaaacaa	atgagat	gtcaatgg	aaaatata	tgtgataggg	2160
tagatgtgg	aggtgattgg	aagcaaattg	ttatgtttt	aaggat	tgtgttaggt	2220
ttatgtcatt	tttaactgc	ttaaaaagat	ttttgcagg	catacctaa	aaaaattgc	2280
tattactata	tggtgagct	aacacagg	aatcattat	tggtgatg	ttaatgaaat	2340
ttctgcagg	gtctgtata	tgtttgt	attctaa	ccat	ttacaaccat	2400
tagcagatgc	caaaataggt	atgttagat	atgctac	ccctgttgg	aactacatag	2460
atgacaattt	aagaatgc	ttggatgg	attagttc	tatggatg	aagcatagac	2520
cattgtaca	actaaaatgc	cctccattat	taattacatc	taacattaa	gctggtacag	2580
attcttaggt	gccttattt	cataatag	tggtggtt	tacatttct	aatgatgtt	2640
catttgacga	aaacgaaat	ccagtgtat	agcttaatg	taagaactgg	aaatcctt	2700
tctcaaggac	gtggccaga	ttaagttgc	acgaggacg	ggacaaggaa	aacgatggag	2760
actctttgc	aacgtttaaa	tgtgtgtc	gacaaaatac	taacacat	tgaaaatgt	2820
agtacagacc	tacgtgacca	tatagactat	tggaaacaca	tgccctaga	atgtgtt	2880
tattacaagg	ccagagaaat	gggattt	catattaacc	accaagtgg	ccaaacactg	2940
gctgtatcaa	agaataaaagc	attacaagc	attgaactgc	aactaacgtt	agaaaacaata	3000
tataactcac	aatatagtaa	tgaaaatgg	acattacaag	acgttagcct	tgaagtgtat	3060
ttaactgcac	caacaggat	tataaaaaaa	catggatata	cagtggaa	gcagtttgc	3120
ggagacat	gcaatacaat	gcattataca	aactggacac	atataatata	ttgtgaagaa	3180
gcatcgtaa	ctgtgtt	gggtcaagg	gactattat	gtttatata	tgttcatgaa	3240



ccaggcaat tgcttgtcaa aaacatacac ctccagcacc taaagaagat gatccccta	6960
aaaaatacac ttttggaa gtaaattaa aggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt	7020
ttcctttagg acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaacca aaatttacat	7080
tagggaaacg aaaagctaca cccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa	7140
aacgttaagct gtaagtattt tatgtatgtt gaattagtgt tggttgtgt gtatatgttt	7200
gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaatatta agttgtatgt tggttgtat gtatggtata	7260
ataaaacacgt gtgtatgtgt ttttaatgc ttgtgtaact attgtgtcat gcaacataaa	7320
taaacttatt gttcaacac ctactaattt tggtgtggtt attcattgtata tataaactat	7380
atttgcatac tcctgtttt gtttatata tactatattt ttagcgcca ggccatttt	7440
gtagcttcaa ccgaattcgg ttgcattgctt tttggcaca aatgtgttt tttaaatagt	7500
tctatgtcag caactatggt ttaaacttgtt acgtttcctg cttgccatgc gtgcacaaatc	7560
cctgtttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gtttttaca ctgcactatg	7620
tgcaactact gaatcactat gtacattgtt tcataaaaa taaatcaacta tgcccaacg	7680
ccttacatac cgctgttagg cacatatttt tggcttggtt taactaacct aattgcataat	7740
ttggcataag gtttaaactt ctaaggccaa ctaaatgtca ccctagttca tacatgaact	7800
gtgtaaaggt tagtcataca ttgttcattt gtaaaactgca acatgggtgt gtgcaaaccg	7860
atttgggtt acacatttac aagcaactta tataataata ctaa	7904

<210> 3  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(20)  
 <223> brin sens de PML-rare

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21)..(22)  
 <223> residus thymine ajoutés

<400> 3  
 caugucaugu gucacaucuc tt 22

<210> 4  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(20)  
 <223> brin anti-sens de PML-rare

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (21)..(22)  
 <223> residus thimine ajoutés

<400> 4  
 gagaugugac acaugacaug tt 22

<210> 5  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(20)  
 <223> brin sens PLM-rare

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 5  
ggggaggcag ccauugagac tt 22

<210> 6  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> brin anti-sens PML-rare

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> Résidus thimine ajoutés

<400> 6  
gucucaaugg cugccucccc tt 22

<210> 7  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 7  
augugaaugc agaccaaaga att 23

<210> 8  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 8  
uucuuugguc ugcauucaca utt 23

<210> 9  
<211> 22

<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 9  
caugucaugu gucacaucuc tt 22

<210> 10  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 10  
gagaugugac acaugacaug tt 22

<210> 11  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 11  
caugugacca ugagggaaaug att 23

<210> 12  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)

<223> résidus Thimine ajoutés

<400> 12  
ucauuuccuc auggucacau gtt 23

<210> 13  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 13  
gauagcaaug acgaaugcgu att 23

<210> 14  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<400> 14  
uacgcaauucg ucauugcuau ctt 23

<210> 15  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 15  
gacucagcug ccccauccac gtt 23

<210> 16  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>

<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 16  
cguggauggg gcagcugagu ctt 23

<210> 17  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 17  
gauagcaaug acgaaugcgu att 23

<210> 18  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 18  
uacgcaauucg ucauugcuau ctt 23

<210> 19  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> Séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8 77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 19  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 20  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8  
77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 20  
gucaaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 21  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain sauvage (sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 21  
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 22  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 22  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 23  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 23  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 24  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 24  
augggccucc aguucaugt t 21

<210> 25  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 25  
ucaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 26  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 26  
auggggccucc aguucaugat t 21

<210> 27  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du E6 de HPV (sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 27  
ccacaguuau gcacagagct t 21

<210> 28  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(18)  
<223> séquence issue du E6 de HPV (antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (19)..(20)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 28  
gcucugugca uaacuuggtt 20

<210> 29  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(22)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<400> 29  
gcaagctgac cctgaagtcc at 22

<210> 30  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(22)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin anti-sens)

<400> 30

gaacuucagg gucagcuugc cg 22

<210> 31  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 31  
caugucaugu gucacaucuc tt 22

<210> 32  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 32  
gagaugugac acaugacaaug tt 22

<210> 33  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 33  
gcatcagttc gcttttgact t 21

<210> 34  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 34  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 35  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 35  
gtcaaaaagcg aactgatgct t 21

<210> 36  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 36  
gucaaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 37  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 37  
guucggucug cuuacacuat t 21

<210> 38  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin ant  
isens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 38  
uaguguaagc agaccgaact t 21

<210> 39  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 39  
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 40  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 40  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 41  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 41

gcaugaacct gaggcccaut t 21

<210> 42  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 42  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 43  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 43  
gcaugaacct gaggcccaut t 21

<210> 44  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issu du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 44  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 45  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 45  
gcatgaaccg gaggcccatt t 21

<210> 46  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 46  
auggggccucc gguucaugct t 21

<210> 47  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 47  
gcaugaaccc gaggcccaut t 21

<210> 48  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 48  
atggggccutc cggttcatgc tt 22

<210> 49

<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 49  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 50  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 50  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 51  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 51  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 52  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 52  
auggggccucc aguucaugct t 21

<210> 53  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin isens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 53  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 54  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 54  
auggggccucc aguucaugct t 21

<210> 55  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 55  
gcatgaactg gaggccatt t 21

<210> 56  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 56  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 57  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 57  
gcatgaactg gaggcccatt t 21

<210> 58  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 58  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 59  
<211> 3933  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(3933)  
<223> Homo sapiens hypoxia-inducible factor 1 sous-unité alpha. (HIF-1 alpha)

<400> 59  
cacgaggccag cactcttcc gtcgcttcgg ccagtgtgtc gggctgggcc ctgacaagcc 60  
acctgaggag aggctcgag cccggcccg accccggcga ttgccgcccgtt cttctctcta 120  
gtctcacgag gggttttcccg cctcgacccc ccacctctgg attgccttt cttctcttc 180

tccgcgtgtg	gagggagcca	gcgcttaggc	cggaqcgagc	ctggggggcg	ccgcgcgtga	240
agacatcgcg	gggaccgatt	caccatggag	ggcggccggcg	gcgcgaacga	caagaaaaag	300
ataagttctg	aacgtcgaaa	agaaaagtct	cgagatgcag	ccagatctcg	gcgaagtaaa	360
gaatctgaag	tttttatga	gcttgctcat	cagttgccac	ttccacataa	tgtgagttcg	420
catcttgcata	aggcctctgt	gatgaggcct	accatcagct	atttgcgtgt	gaggaaactt	480
ctggatgctg	gtgatttgg	tattgaagat	gacatgaaag	cacagatgaa	ttgttttat	540
ttgaaagcct	tggatggtt	tgttatgggt	ctcacagatg	atggtgacat	gatttacatt	600
tctgataatg	tgaacaaata	catgggatta	actcagttt	aactaactgg	acacagtgtg	660
tttgatttt	ctcatccatg	tgaccatgag	gaaatgagag	aatgtctac	acacagaaat	720
ggccttgtga	aaaaggtaa	agaacaaaac	acacagcgaa	gctttttct	cagaatgaag	780
tgtaccctaa	ctagccgagg	aagaactatg	aacataaagt	ctgcaacatg	gaaggtattg	840
cactgcacag	gccacattca	cgtatatgat	accaacagta	accaacctca	gtgtggtat	900
aagaaaccac	ctatgacctg	cttggtgctg	atttgtgac	ccattccctca	cccatcaaat	960
attgaaattc	ctttagatag	caagacttgc	ctcagtcac	acagcctgga	tatgaaattt	1020
tcttattgtg	atgaaagaat	taccgaattt	atggatatg	agccagaaga	acttttaggc	1080
cgctcaattt	atgaatatta	tcatgcttg	gactctgatc	atctgacca	aactcatcat	1140
gatatgttta	ctaaaggaca	agtcaccaca	ggacagtaca	ggatgctgc	caaaagaggt	1200
ggatatgtct	gggtgaaac	tcaagcaact	gtcatatata	acaccaagaa	ttctcaacca	1260
cagtcattt	tatgtgtgaa	ttacgttgg	agtggattt	ttcagcacga	cttgattttc	1320
tcccttcaac	aaacagaatg	tgtccttaaa	ccggttgaat	cttcagatat	gaaaatgact	1380
cagctattca	ccaaagttga	atcagaagat	acaagtagcc	tctttgacaa	acttaagaag	1440
gaacctgtat	ctttaactt	gctggcccca	gccgctggag	acacaatcat	atcttttagat	1500
tttggcagca	acgacacaga	aactgatgac	cagcaacttgc	aggaagtacc	attatataat	1560
gatgtatgc	tcccctcacc	caacgaaaaaa	ttacagaata	taaatttggc	aatgtctcca	1620
ttacccaccc	ctgaaacgc	aaagccactt	cgaagtagtgc	ctgaccctgc	actcaatcaa	1680
gaagttgcat	taaaattaga	accaaattcca	gagtactgg	aactttctt	taccatgccc	1740
cagattcagg	atcagacacc	tagtccttcc	gatggaaagca	ctagacaaag	ttcacctgag	1800
cctaatagtc	ccagtgaata	ttgtttttat	gtggatagtg	atatggtcaa	tgaattcaag	1860
ttggaattgg	tagaaaaact	tttgctgaa	gacacagaag	caaagaaccc	attttctact	1920
caggacacag	attagactt	ggagatgtt	gctccctata	tcccaatgg	tgatgacttc	1980
cagttacgtt	ctttcgatca	gttgcacca	ttagaaagca	gttccgcaag	ccctgaaagc	2040
gcaagtccctc	aaagcacagt	tacagtattt	cagcagactc	aaatacaaga	acctactgct	2100
aatgccacca	ctaccactgc	caccactgat	gaattaaaaaa	cagtgacaaa	agaccgtatg	2160
gaagacatta	aaatatttgc	tgcatctcca	tctccctaccc	acatacataa	agaaactact	2220
agtgccacat	catcaccata	tagagatact	caaagtccga	cagcctcacc	aaacagagca	2280
ggaaaaggag	tcatagaaca	gacagaaaaaa	tctcatccaa	gaagccctaa	cgtgttatct	2340
gtcgcttgc	gtcaaagaaac	taacgttcc	gaggaagaac	taaatccaaa	gatactagct	2400
ttgcagaatg	ctcagagaaa	gcgaaaaatg	gaacatgatg	gttcaacttt	tcaagcagta	2460
ggaatttggaa	cattattaca	gcagccagac	gatcatgatc	ctactacatc	actttcttgg	2520
aaacgtgtaa	aaggatgca	atcttagtgc	cagaatggaa	tgggcaaaaa	gacaattatt	2580
ttaataccct	ctgatttagc	atgttagact	ctggggcaat	caatggatga	aagtggatta	2640
ccacagctga	ccagttatga	ttgtgaagg	aatgtctcta	tacaaggcag	cagaaaccta	2700
ctgcagggtg	aagaattact	cagagcttt	gatcaagtt	actgagctt	ttcttaattt	2760
cattcccttt	tttggacact	ggtggctcac	tacctaaagc	agtctattt	tatttctac	2820
atctaatttt	agaagcctgg	ctacaatact	gcacaaaactt	ggttagttca	atttttgatc	2880
ccctttctac	ttaatttaca	ttaatgctct	tttttagtat	gttcttaat	gctggatcac	2940
agacagctca	ttttctcagt	tttttggat	ttaaaccatt	gcattgcagt	agcatcattt	3000
taaaaaatgc	accttttat	ttatatttt	ttggctaggg	agtttatccc	tttttcaat	3060
tattnnaag	aagatgcca	tataattttt	gtaagaaggc	agtaacctt	catcatgatc	3120
ataggcagtt	aaaaaaattt	tacaccctt	ttttcacatt	ttacataaaat	aataatgctt	3180
tgccagcagt	acgtggtagc	cacaattgca	caatataattt	tcttaaaaaaa	taccagcagt	3240
tactcatgga	atataattctg	cgtttataaa	actagtttt	aagaagaaat	ttttttggc	3300
ctatgaaatt	gttaaacctg	gaacatgaca	ttgttaatca	tataataatg	attcttaat	3360
gctgtatgg	ttattattt	aatggtaaaa	gccatttaca	taatatagaa	agatatgcat	3420
atatctagaa	ggtatgtggc	atttatttgg	ataaaattct	caattcagag	aaatcatctg	3480
atgtttctat	agtcaatttgc	ccagctcaaa	agaaaaacaat	accctatgta	gttggaaag	3540
tttatgtctaa	tattgtgtaa	ctgatattaa	acctaaaatgt	tctgcctacc	ctgtggat	3600
aaagatattt	tgagcagact	gtaaacaaga	aaaaaaaat	catgcattct	tagaaaatt	3660
gcctagatg	ttaatttgct	caaaatacaa	tgtttgattt	tatgcactt	gtcgcttatta	3720
acatcccttt	tttcatgttag	attcaataaa	ttgagtaatt	ttagaagcat	tattttagga	3780
atataatagtt	gtcacagtaa	atatcttgg	ttttctatgt	acattgtaca	aatttttcat	3840

tcctttgct ctttgggtt ggatctaaca ctaactgtat tgttttgtta catcaaataa	3900
acatcttctg tggaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa	3933

<210> 60  
 <211> 3166  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature.  
 <222> (1)..(3166)  
 <223> VEGF A humain

<400> 60  
 aagagctcca gagagaagtc gaggaagaga gagacgggt cagagagagc ggcggggcgt 60  
 gcgagcagcg aaagcgacag gggcaaagtg agtacatgc ttttgggtt gaccgcggg 120  
 gcgccggcgtg agccctcccc cttgggatcc cgacgtgac cagtcgcgt gacggacaga 180  
 cagacagaca ccccccag ccccgatcc cacccctcc cccggccggc gggacagtg 240  
 gacgcggcgg cgagccgcgg gcaggggcgg gagccgcgg ccggaggcgg ggtggagggg 300  
 gtcggagctc gcggcgatcg actgaaactt ttcgtccaaac ttctggctg ttctcgcttc 360  
 ggaggagccg tggtcgcgc gggggaaaggc gagccgagcg gagccgcgag aagtgcgtac 420  
 tcggggccgg aggagccgca gccggaggag gggaggagg aagaagagaa ggaagaggag 480  
 agggggccgc agtggcgact cggcgatcg aagccggct catggacggg tgaggcggc 540  
 gtgtgcgcag acagtgcctc agcgcgcgcg ctccccagcc ctggccggc ctccggccgg 600  
 gaggaagagt agctgcgcg agcgcgcgagg agacggggcc gccccacagc ccgagccgga 660  
 gagggacgcg agccgcgcgc cccggatcg cctccgaaac catgaactt ctgtgtctt 720  
 ggtgcattt gggcttgc ttgtgtctt acctccacca tgccaagtgg tcccaggctg 780  
 caccatggc agaaggagga gggcagaatc atcacgaatg ggtgaagtgc atggatgtct 840  
 atcagcgcag ctactgcct ccaatcgaga ccctggatgg catcttcac ggttccctg 900  
 atgagatcgatgatcgatctt aagccatctt gtgtgtccct gatgcgtatgc gggggctgt 960  
 ccaatgacga gggctggag tgggtgtccca ctggggatgc caacatcacc atgcagatta 1020  
 tgcggatcaa acctcaccaa ggcgcgcaca taggagat gagcttccta cagcacaaca 1080  
 aatgtgaatg cagacaaag aaagatagag caagacaaga aaatccctgt gggccttgct 1140  
 cagagcggag aaagcattt tttgtacaag atccgcagac gtgtaaatgt tcctgcaaaa 1200  
 acacacactc gcgttgcag ggcggcgc ttggataaa cgaacgtact tgcagatgtg 1260  
 acaagccgag gcggtgagcc gggcaggagg aaggagccct cctcagggtt tcgggaacca 1320  
 gatctctctc caggaaagac tgatacagaa cgatcgatc agaaaccacg ctgcgcac 1380  
 cacaccatca ccatcgacag aacagtccctt aatccgaaaa cctgaaatga aggaagagga 1440  
 gactctgcgc agagcattt ggggtccggag ggcggactc cggcggaaagc attcccgggc 1500  
 ggtgaccca gcacgtccc tcttggatt ggattgcctt ttttattttt ctgtgtctta 1560  
 aatcaccgag cccggaaagat tagagatgtt tatttctggg attcctgtatgc acacaccac 1620  
 ccacatacat acatttatat atatataatat tatataaaaa taaaataaaa tatctctatt 1680  
 ttatataatat aaaatataata tattttttt ttaaattaaac agtgcataatg ttattgggt 1740  
 ctcaactggc tggatgttgc tgctgtggac ttggatggg agggaaatgt tcccactcag 1800  
 atcctgacag ggaagaggag gagatgagag actctggcat gatctttttt ttgtcccact 1860  
 tggtggggcc agggatccctt cccctggccca agaatgtgc aggcaggcgc atggggccaa 1920  
 atatgaccca gttttggaa caccgcacaaa cccagccctg ggcgtgagcc tcttctacccc 1980  
 agtcagacg gacagaaaga caaatcacag gttccggat gaggacaccc gctctgacca 2040  
 ggagttggg gagcttcagg acattgtgt gctttggga tccctccac atgctgcacg 2100  
 cgcacatcgcc ccccaaggcc actgcctggc agattcggc gcctggcgg ctttcgttta 2160  
 ctctcacctt cttctgatgtt gcccaggagg ccactggcgc atgtcccgcc gaagagaaga 2220  
 gacacattgt tggaaagaagc agcccatgac agcgcgcctt cttggactc gcccctatcc 2280  
 tcttcgtctt cccctccctt ggggtgcagcc taaaaggacc tatgtccctca caccattgaa 2340  
 accactagtt ctgtcccccc agggaaacctg gttgtgtgt tttgtgttgc ttgtgtgtt 2400  
 ccatcccttgc gtcctccctt tccctccctt aggcacacgg agacaggcgc ggttccacgt 2460  
 gcccattgtt gaggcagaga aaagagaaag tggatgttgc acggactt ttaatatacc 2520  
 cttttaattt agaaattaga acagttattt taattaaaga gtgggtttt ttttcatgtat 2580  
 tcttggttaa tattttatcaacttta tgagatgtat ttttgcgtt ctcttgcgtt 2640  
 ctatattgtt ccgggtttttt tataaaaaat tcattgtttcc aatctcttc tccctgatcg 2700  
 gtgacagtca ctagcttatac ttgaacagat atttaatttt gctaaactc agctctgccc 2760  
 tccccgatcc cctggctccc cagcacacat tccttgaaa gagggttca atatacatct 2820  
 acatactata tatataattgg gcaacttgc tttgtgttgc tatataatata tatatgttta 2880

tgtatatatg tgatcctgaa aaaataaaca tcgctattct gtttttata tggtaaaacc 2940  
aaacaagaaa aaatagagaa ttctacatac taaatctctc tccttttta atttaatat 3000  
ttgttatcat ttatttattg gtgctactgt ttatccgtaa taattgtggg gaaaagatat 3060  
taacatcacg tctttgtctc tagtgcagg tttcgagata ttccgtagta catatttatt 3120  
tttaaacaac gacaaagaaa tacagatata tctaaaaaaa aaaaaaa 3166

<210> 61  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(17)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 61  
gaggtgcgtg tttgtgc 17

<210> 62  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 62  
gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 63  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 63  
gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 64  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 64  
gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 65  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 65

ctgcatgggc ggcataaac

19

<210> 66

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 66

tgggagagac cggcgacaca

19

<210> 67

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 67

tgtgaggcac tgcccccac

19

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(20)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 68

taacagttcc tgcataggcg

20

<210> 69

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(17)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r273h

<400> 69

gaggtgcata tttgtgc

17

<210> 70

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248q

<400> 70

gcatgaacca gaggccat

19

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(18)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248w

<400> 71

gcatgaactg gaggccat

18

<210> 72

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r249s

<400> 72

gcatgaaccg gagtcccat

19

<210> 73

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation g245s

<400> 73

ctgcattgggc agcatgaac

19

<210> 74

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r282w

<400> 74

tggagagac tggcgcaca

19

<210> 75

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r175h

<400> 75		
tgtgaggcgc tgcccccac		19
<210> 76		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (1)..(20)		
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation c242s		
<400> 76		
taacagttcc tccatggcg		20
<210> 77		
<211> 3231		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<220>		
<221> misc_feature		
<222> (1)..(3231)		
<223> séquence codant pour le récepteur aux androgènes humain.		
<400> 77		
agctagctgc agcgactacc gcatcatcac agcctgttga actcttctga gcaagagaag 60		
gggaggcggg gtaaggaaag taggttgaag attcagccaa gctcaaggat ggaagtgcag 120		
ttagggctgg gaagggtcta ccctcgccg ccttcaaga cttaccgagg agcttccag 180		
aatctgtcc agagcgtccg cgaagtgttc cagaacccgg gcccagggca cccagaggcc 240		
gcgagcgcag cacctcccg cgccagttt ctgtctgtc agcagcagca gcagcagcag 300		
cagcagcagc agcagcagca gcagcaagag actagccca ggcagcagca gcagcagcag 360		
ggtgaggatg gttctccca agccatcg agaggccca caggctacct ggtctggat 420		
gaggaacagc aaccttcaca gccgcagtcg gcccggagt gcccacccga gagagggtgc 480		
gtcccagagc ctggagccgc cgtggccggc agcaagggc tgccgcagca gctgccagca 540		
cctccggacg aggatgactc agctgccccca tccacgttgc ccctgttgc cccacttgc 600		
ccccggcttaa gcagctgctc cgctgaccc tt aaagacatcc tgagcagggc cagcaccatg 660		
caactccctc agcaacagca gcaggaagca gtatccgaag gcagcagcag cgggagagcg 720		
aggaggccct cgggggctcc cacttcctcc aaggacaatt acttaggggg cacttcgacc 780		
atttctgaca acgccaagga gttgttaag gcagtgtcg tgccatggg cctgggtgtg 840		
gaggcgttgg agcatctgag tccagggaa cagttcggtt gggattgtcat gtacgccccca 900		
cttttggag ttccacccgc tgcgttccc actccctgtg cccatggc cgaatgcaaa 960		
ggttctctgc tagacgacag cgcaggcaag agcactgaag atactgtca gtattccct 1020		
ttcaaggggag gttacaccaa agggcttagaa ggcgagagcc taggctgtc tggcagcgct 1080		
gcagcaggga gctccgggac acttgaactg ccgttaccc tgcgtctcta caagtccgga 1140		
gcactggacg aggcagctgc gtaccagagt cgcgactact acaacttcc actggctctg 1200		
gcccggaccgc cgcggccctcc gcccgcctccc catccccacg ctcgcataa gctggagaac 1260		
ccgctggact acggcagcgc ctggcggtt gcggcggcgc agtgcgccta tggggacctg 1320		
gcgagcctgc atggcgccgg tgcagcggtt cccgttctg gtcacccctc agccgcccgt 1380		
tccttcattct ggcacactct cttcacagcc gaagaaggcc agttgtatgg accgtgtgg 1440		
ggtggtgggg gtggtggcg cggcgccggc ggcggccggc gcccgcggc gggagctgt 1500		
gccccctacg gctacactcg gccccctcag gggctggcg gcccggaaag cgacttcacc 1560		
gcacactgtg tgggttaccc tggcgccatg gtgagcagag tgcctatcc cagtcact 1620		
tgtgtcaaaa gcgaaatggg cccctggatg gatagctact ccggaccta cggggacatg 1680		
cgtttggaga ctgccaggaa ccatgtttt cccattgtact attacttcc accccagaag 1740		
acctgcctga tctgtggaga tgaagttct ggggtgtact atggagctct cacatgtgga 1800		
agctgcaagg tcttcttcaa aagagccgtt gaaggaaac agaagttact gtgcgcgc 1860		
agaaatgatt gcactattga taaattccga agaaaaatt gtccatctt tcgtcttcgg 1920		
aaatgttatg aagcaggat gactctggga gcccggaaag tgaagaaact tggtaatctg 1980		
aaactacagg aggaaggaga ggcttccagc accaccagcc ccaactgagga gacaacccag 2040		
aagctgacag tgtcacat tgaaggctat gaatgtcagc ccattttctt gaatgtcctg 2100		

gaagccattg	agccaggtgt	agtgtgtgct	ggacacgaca	acaaccagcc	cgactcctt	2160
gcagccttgc	tctctagcct	caatgaactg	ggagagagac	agcttgcata	cgtggtcaag	2220
tgggccaagg	ccttgcctgg	cctccgcaac	ttacacgtgg	acgaccagat	ggctgtcatt	2280
cagtaactcct	ggatggggct	catggtgttt	gccatgggct	ggcgatcctt	caccaatgtc	2340
aactccagga	tgctctactt	cgccccgtat	ctgggtttca	atgagtaccc	catgcacaag	2400
tcccgatgt	acagccagtg	tgtccgaatg	aggcacctct	ctcaagagtt	tggatggctc	2460
caaataccccc	cccaggaatt	cctgtcatg	aaagccatgc	tactcttcag	cattattcca	2520
gtggatgggc	tgaaaaatca	aaaattcttt	gatgaacttc	gaatgaacta	catcaaggaa	2580
ctcgatcgta	tcattgcatg	aaaaagaaaa	aatcccacat	cctgctcaag	acgcttctac	2640
cagctcacca	agctcctgga	ctccgtgcag	cctattgcga	gagagctgca	tcaagttcact	2700
tttgacctgc	taatcaagtc	acacatgggt	agcgtggact	ttccggaaat	gatggcagag	2760
atcatctctg	tgcaagtgc	caagatcctt	tctggaaag	tcaagccat	ctatttccac	2820
acccagtgaa	gcattggaaa	cccttattttc	ccaccccgac	tcatgcccc	tttcagatgt	2880
cttctgcctg	ttataactct	gcactactcc	tctgcagtgc	cttggggaaat	ttcctctatt	2940
gatgtacagt	ctgtcatgaa	catgttcctg	aattctatct	gctgggcattt	ttttttctct	3000
ttctctcctt	tcttttctt	cttccctccc	tatctaacc	tcccatggca	ctttcagact	3060
ttgcttccca	ttgtggctcc	tatctgtgtt	ttgaatggtg	ttgtatgcct	taaatctgtg	3120
atgatcctca	tatggcccg	tgtcaagtgt	tgctgttta	cacgcatctc	tgtgccagcc	3180
acacaaaccg	tttacttact	taccgcaagg	gaacttagag	agctagaatt	c	3231